

ХИРУРГИЯ. УРОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных осложнений после операций на сердце по данным десятилетнего наблюдения

ОБЗОРЫ

Открытые вопросы лечения острого билиарного панкреатита в зависимости от тяжести заболевания

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Вопросы комплексной терапии трофических язв нижних конечностей; как не стать заложником принципа бритвы Оккама



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 7, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 25 000 экз. Заказ № 324075

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

15.12.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение
А.В. Степин 2

Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов
И.В. Сарвилина, Т.Б. Минасов, А.М. Лиля, О.А. Громова, А.Г. Назаренко, Н.В. Загородний 7

Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника
Л.Н. Костюченко, Т.А. Васина, Г.С. Михайлянец, А.Э. Лычкова 17

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения минерально-растительного комплекса Ротапрост в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом
А.С. Аль-Шукри, А.В. Максимова 22

Влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек
Л.А. Балькова, Г.А. Байбурина, Т.В. Тарасова, Л.М. Мосина, А.Г. Стачук, Д.А. Хайдар, Д.Э. Байбурина, Н.В. Карасева, Р.С. Тарасов 28

ОБЗОРЫ

Вопросы хирургического лечения острого билиарного панкреатита
З.Э. Эльдарова, И.А. Каприн, А.Г. Мыльников, В.П. Глабай 32

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Опыт применения системного препарата пиримидинового ряда в комплексной терапии трофических язв нижних конечностей
К.С. Петрова, С.В. Немирова, А.А. Карпенко, Е.В. Пройдакова, Н.К. Щенникова 36

Принцип бритвы Оккама в дифференциальной диагностике. Серия клинических наблюдений
Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, Е.М. Жукова 42

СОБЫТИЯ

Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») — победитель Национальной премии «Товар года 2022» в номинации «Восстановление тканей хряща суставов, российский производитель» (пресс-релиз) 47

Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение

К.м.н. А.В. Степин

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Введение: инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ) — серьезные осложнения после кардиохирургических операций. Исследование структуры и резистентности микроорганизмов играет важную роль в контексте мультифакторного анализа этиологии ИОХВ для дальнейшей профилактики и лечения нозокомиальных инфекций.

Цель исследования: оценить распространенность ИОХВ, видовой состав и антибиотикорезистентность микроорганизмов ран после операций на открытом сердце за период с 2010 по 2019 г.

Материал и методы: выполнено ретроспективное описательное исследование, предметом изучения в котором были показатель распространенности и этиология ИОХВ после операций на открытом сердце за период с 2010 по 2019 г., включая структуру и резистентность изолированных микроорганизмов. Базой исследования служило ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии».

Результаты исследования: распространенность ИОХВ за исследуемый период составила 4,5%. Всего было зарегистрировано 42 (0,9%) случая глубокого инфицирования ран и 178 (3,6%) случаев поверхностного инфицирования. Основные патогены, выявленные при ИОХВ, представлены стафилококками (19,5%). Среди них доминируют коагулазонегативные стафилококки, изолированные в 15,9% случаев (35 культур). Устойчивость к антибиотикам выявлена в 34% всех позитивных культур. Метициллин-резистентные *S. epidermidis* (13 культур) были чувствительны к цефтаролину, даптомицину, ванкомицину, линезолиду, тигециклину. Продуценты β-лактамаз расширенного спектра в 6 случаях были представлены *E. coli*, в 2 случаях — *E. cloacae* и оказались чувствительными к имипенему, тигециклину, цефтазидиму + [авибактаму], цефепиму.

Заключение: коагулазонегативные стафилококки — наиболее часто изолируемые микроорганизмы при развитии ИОХВ. Существующие схемы антибиотикопрофилактики остаются релевантными, несмотря на существование резистентной флоры. Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной грамположительной флорой, остаются ванкомицин, цефтаролин, даптомицин, линезолид, грамотрицательной — имипенем, тигециклин, цефтазидим + [авибактам], цефепим.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, инфекция области хирургического вмешательства, кардиохирургия, антибиотикорезистентность, ретроспективное исследование.

Для цитирования: Степин А.В. Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение. РМЖ. 2022;7:2–6.

ABSTRACT

Etiology of the surgical site infection after open-heart surgery: single-center ten-year follow-up

A.V. Stepin

Ural Institute of Cardiology, Yekaterinburg

Background: surgical site infection (SSI) is a serious complication after cardiac surgery. The study of the structure and resistance of microorganisms plays an important role in the context of a multifactorial analysis of the SSI etiology for further prevention and treatment of nosocomial infections.

Aim: to assess the prevalence of SSIs, species composition and antibiotic resistance of wound microbiology after an open-heart surgery for the period from 2010 to 2019.

Patients and Methods: a retrospective descriptive study was performed, the subject of which was the prevalence and etiology of SSI after the open-heart surgery for the period from 2010 to 2019, including the structure and resistance of isolated microorganisms. The study based on the Ural Institute of Cardiology.

Results: the prevalence of SSIs during the study period was 4.5%. A total of 42 (0.9%) cases of deep wound infection and 178 (3.6%) cases of superficial infection were registered. The main pathogens identified in SSIs were staphylococci (19.5%). Coagulase-negative staphylococci dominated among them, isolated in 15.9% of cases (35 cultures). Antibiotic resistance was detected in 34% of all positive cultures. Methicillin-resistant *S. epidermidis* (13 cultures) were sensitive to ceftaroline, daptomycin, vancomycin, linezolid, tigecycline. Extended-spectrum beta-lactamases in 6 cases were represented by *E. coli*, in 2 cases by *E. cloacae* and were sensitive to imipenem, tigecycline, ceftazidime + [avibactam], cefepime.

Conclusion: coagulase-negative staphylococci are the most commonly isolated microorganisms in the development of SSI. The existing antibiotic prophylaxis regimens remain relevant despite the existence of resistant flora. The first-line drugs for the treatment of infection caused by gram-positive flora are vancomycin, ceftaroline, daptomycin, linezolid, and gram-negative — imipenem, tigecycline, ceftazidim + [avibactam], cefepim.

Keywords: nosocomial infection, surgical site infection, cardiac surgery, antibiotic resistance, retrospective study.

For citation: Stepin A.V. Etiology of the surgical site infection after open-heart surgery: single-center ten-year follow-up. RMJ. 2022;7:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Высокотехнологичные хирургические вмешательства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы относятся к группе наиболее часто выполняемых как в Российской Федерации, так и во всем мире [1].

В настоящее время, несмотря на рекомендации по снижению риска инфицирования ран в кардиохирургической клинике, сохраняется проблема значительной распространенности нозокомиальных инфекций, усугубляемая ассоциированной летальностью и существенными экономическими затратами [2–9].

После операций на открытом сердце в структуре послеоперационных осложнений особое место занимают инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые встречаются в 4,5–25,0% случаев [5–9]. Значительный уровень послеоперационного инфицирования чистых и условно чистых ран связан с повышенной восприимчивостью пациентов к инфекции из-за факторов риска, таких как сахарный диабет и ожирение, а также необходимости использования внутренних грудных артерий (ВГА) для реваскуляризации [5–8]. На частоту ИОХВ оказывает влияние наличие и распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов на фоне укрупнения больниц, расширения отделений реанимации, а также нерационального использования антибиотиков [4].

В этих условиях здравоохранение сталкивается с рядом проблем, решение которых не может быть найдено в исключительном использовании рекомендаций, направленных на устранение ИОХВ. Разработка, внедрение и аудит клинических протоколов, направленных на модификацию факторов риска ИОХВ в условиях последовательного наблюдения за патогенами и контроля показателей частоты инфекционных осложнений на уровне лечебно-профилактических учреждений, необходимы для достижения максимальной безопасности хирургического вмешательства [2, 3].

Таким образом, исследование структуры и резистентности внутрибольничной микрофлоры представляет существенный интерес не только в программах эпидемиологического наблюдения, но и при планировании/коррекции превентивных мероприятий ИОХВ [2, 3, 9, 10].

Цель исследования: оценить распространенность ИОХВ, видовой состав и антибиотикорезистентность микроорганизмов ран после операций на открытом сердце за период с 2010 по 2019 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное исследование, охватывающее период с 2010 по 2019 г., предметом изучения в котором были показатель встречаемости и этиология ИОХВ после операций на открытом сердце. Также проведен анализ структуры и резистентности изолированных микроорганизмов ИОХВ.

Исследование проведено на базе отделения кардиохирургии ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» (г. Екатеринбург). За анализируемый период последовательно выполнено 4993 кардиохирургических вмешательства на открытом сердце у взрослых пациентов (средний возраст $63,4 \pm 8,1$ (23–88) года). У 458 (9,2%) больных выполнена изолированная коррекция приобретенных пороков сердца, у 4535 (90,8%) — коронарное шунтирование. В качестве материала для реваскуляри-

Таблица 1. Периоперационные характеристики пациентов

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Возраст старше 75 лет	703	14,3
Мужчины	3518	71,6
Сахарный диабет	1587	32,3
Хроническая обструктивная болезнь легких	678	13,8
Избыточная масса тела (ИМТ > 28 кг/м ²)	1518	30,9
Периферический атеросклероз	1213	24,7
Хроническая болезнь почек (СКФ 55–85 мл/мин/1,73 м ²)	3169	64,5
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA > III ФК)	2113	43

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NYHA — New York Heart Association, ФК — функциональный класс.

зации в 3661 (80,7%) случае была использована левая ВГА, в 874 (19,3%) случаях — обе ВГА, при необходимости дополнительно использовалась большая подкожная вена голени. Средний показатель ожидаемой летальности по алгоритму Euroscore II среди наблюдаемых пациентов составил 1,6%. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В большинстве (4953 (99,2%)) случаев степень контаминации операционной раны была расценена как чистая, у 40 (0,8%) пациентов — как условно чистая.

Антибиотикопрофилактика выполнялась в соответствии со стандартом у взрослых кардиохирургических пациентов для чистых ран [2, 3]: в качестве базовой схемы использовались цефалоспорины II поколения: цефуроксим 1,5 г в/в за 30 мин до вмешательства, затем каждые 8 ч после операции в течение 48 ч; в качестве альтернативной схемы использовались гликопептиды: ванкомицин в дозе 1,0 г в/в капельно не менее чем за 60 мин до вмешательства, затем каждые 12 ч в течение 48 ч или тейкопланин 400 мг в/в капельно не менее чем за 60 мин до вмешательства, затем каждые 12 ч в течение 48 ч.

Гликопептиды использовались при высоком риске инфицирования резистентными формами стафилококков либо доказанной аллергии на β-лактамы антибиотиков.

В структуре ИОХВ выделяли поверхностную (вовлекающую только кожу и подкожную клетчатку) и глубокую (вовлекающую глубокие мягкие ткани в месте разреза) формы, а по локализации — центральную (постстернотомную) и периферическую (доступ для забора аутовенозного трансплантата, голень) [1–4].

Выделение, идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам были выполнены в лаборатории, сертифицированной для проведения культуральной диагностики с использованием системы ВАСТЕС (BD Biosciences, США). Бактериологическое исследование проводилось с применением жидких питательных сред для культивирования с последующей радиометрической (ВАСТЕС 460), колориметрической (Mb-Bact, Bact-ALERT) и люминесцентной (ВАСТЕС MGIT 960) детекцией роста.

Таблица 2. Распространенность ИОХВ после операций на открытом сердце (2010–2019 гг.)

Показатель	Годы										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2010–2019
Число операций	85	120	350	540	552	668	606	645	697	650	4913
Глубокие формы ИОХВ	3 (3,5%)	3 (2,5%)	1 (0,3%)	5 (0,9%)	5 (0,9%)	7 (1%)	6 (1%)	3 (0,5%)	7 (1%)	2 (0,3%)	42 (1,2%)
Поверхностные формы ИОХВ	0	6 (5,0%)	6 (1,7%)	13 (2,4%)	17 (3,1%)	26 (3,9%)	22 (3,6%)	27 (4,2%)	35 (5,0%)	20 (3,1%)	172 (3,2%)
Периферический доступ*	0	0	0	0	1 (0,2%)	0	2 (0,3%)	0	3 (0,4%)	0	6 (0,1%)
Госпитальный период	3 (3,5%)	6 (5,0%)	6 (1,7%)	13 (2,4%)	15 (2,7%)	22 (3,3%)	20 (3,3%)	20 (3,1%)	29 (4,2%)	17 (2,6%)	151 (3,1%)
После выписки (до 90 дней)	0	3 (2,5%)	1 (0,3%)	5 (0,9%)	8 (1,4%)	11 (1,6%)	10 (1,7%)	10 (1,6%)	16 (2,3%)	5 (0,8%)	69 (1,3%)
Всего	3 (3,5%)	9 (7,5%)	7 (2,0%)	18 (3,3%)	23 (4,2%)	33 (4,9%)	30 (5,0%)	30 (4,7%)	45 (6,5%)	22 (3,4%)	220 (4,5%)

Примечание. * — разрез голени для забора аутовенозного трансплантата.

Антибиотикорезистентность оценивалась к следующим группам антимикробных препаратов: пенициллинам (пенициллин, оксациллин, метициллин-клавуланат), аминогликозидам (гентамицин, амикацин, тобрамицин), линкозамидам (клиндамицин), тетрациклинам (тетрациклин), полициклиновым (фузидин), фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), макролидам (эритромицин), цефалоспорином I–IV поколений (цефазолин, цефуросим, цефтриаксон, цефепим), карбапенемам (меропенем, имепенем, эритропенем), оксазолидонам (линезолид), глицилциклинам (тигекциклин), липопептидам (даптомицин), гликопептидам (ванкомицин).

Все данные проанализированы с использованием программы Exel для Microsoft (2018) и онлайн-калькулятора sociostatistic (доступен на <https://www.socscistatistics.com>). Для описания непрерывных показателей применялись средние значения. Дискретные показатели представлены в абсолютных цифрах, процентах к итогу. Инцидентность ИОХВ представлена в количестве случаев на 100 процедур с использованием 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении показателя распространенности между двумя группами использовано отношение шансов (ОШ, 95% ДИ, p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель частоты ИОХВ

Послеоперационная летальность составила 1,6% (n=80). Инцидентность ИОХВ в популяции 4913 кардиохирургических пациентов за период с 2010 по 2019 г. составила 4,5% [95% ДИ 4,45–4,54]. Согласно полученным данным глубокие формы ИОХВ встречались в 4 раза реже, чем поверхностные, их инцидентность составила 1,2%, или 42 случая. Наибольшая доля (78,2%) всех случаев ИОХВ относилась к поверхностным формам. Инцидентность поверхностных форм составила в среднем 3,2%. Медиана срока от момента операции до выявления ИОХВ составила 6 сут, при этом 65% всех случаев ИОХВ было выявлено в стационаре (табл. 2).

СТРУКТУРА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

За анализируемый период положительная бактериологическая культура получена в 62 (28,2%) наблюдениях ИОХВ из 220. Изоляты микроорганизмов (n=62) получены из 266 проб клинического материала (с постстернотомной раны грудины: глубокие ткани (включая переднее средостение) (n=42), поверхностные ткани (n=178); крови (n=40), периферической раны голени после забора аутовены (n=6)), оперативное лечение которых осложнилось развитием ИОХВ.

Вероятность изоляции патогена в случае развития глубоких форм составила: ОШ 12,83 [95% ДИ 5,901–27,930] по сравнению с поверхностными формами. Изоляты из биоматериала, полученного помимо отделяемого из постстернотомной (основной) раны (17 (27,4%)), во всех наблюдениях совпадали с основным источником.

Основные патогены, выявленные при бактериологическом исследовании у пациентов с ИОХВ, представлены стафилококками (43 (69,4%) случая). Среди них коагулазонегативные стафилококки (КНС), все *S. epidermidis*, были выявлены в 35 (56,5%) случаях, *S. aureus* — в 8 (12,9%) случаях.

Грамотрицательные микроорганизмы были выявлены в 16 (26%) случаях, все представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* — 8 изолятов, *Enterobacter spp.* — 5 изолятов, *Klebsiella pneumoniae* — 3 изолята). Грибы рода *Candida albicans* выявлены в 3 (4,5%) культурах. В 5 (8%) случаях выявлено 2 и более возбудителей (табл. 3).

Анализ антибиотикорезистентности выделенных грамположительных культур продемонстрировал, что все стафилококки были чувствительны к тигекциклину, цефтаролину, даптомицину, ванкомицину, линезолиду, фузидину. КНС продемонстрировали умеренную резистентность к оксациллину, цефалоспорином I–III поколений (37,1%), а также макролидам (37,1%). Среди изолированных штаммов КНС также отмечалась резистентность к фторхинолонам (22,9%), тетрациклинам (8,6%) и аминогликозидам (8,6%). Резистентных форм *S. aureus* выявлено не было (табл. 4).

Таблица 3. Структура микроорганизмов, выделенных из биологического материала пациентов с ИОХВ

Патогены	Все формы ИОХВ (n=220)	Глубокие формы ИОХВ (n=42)
Пациентов с ИОХВ и изолированными патогенами	62 (28,2%)	26 (61,9%)
Грамположительные		
<i>S. aureus</i>	8 (3,6%)	7 (17,7%)
КНС из них коагулазонегативные MRSE	35 (15,9%) 13 (5,9%)	11 (26,2%) 7 (17,7%)
Всего	43 (19,5%)	18 (42,9%)
Грамотрицательные		
<i>Enterobacter spp.</i> из них продуценты β-лактамаз расширенного спектра	5 (2,3%) 2 (0,9%)	1 (2,3%) 0
<i>Escherichia coli</i> из них продуценты β-лактамаз расширенного спектра	8 (12,9%) 6 (2,7%)	4 (9,5%) 3 (7,1%)
<i>Klebsiella spp.</i>	3 (1,4%)	3 (7,1%)
Всего	16 (7,2%)	8 (19%)
Грибы		
<i>Candida albicans</i>	3 (1,4%)	0

Примечание. MRSE — метициллин-резистентный *S. aureus*.

Резистентные грамотрицательные микроорганизмы, продуценты β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), в 6 случаях представлены *E. coli*, в 2 — *E. cloacae*. Все продуценты БЛРС были устойчивы к пенициллинам и цефалоспорином I–III поколений. Для большинства грамотрицательных микроорганизмов, продуцентов БЛРС, также отмечена сниженная чувствительность к фторхинолонам и аминогликозидам. Резистентность к фторхинолонам выявлена также у штаммов *K. pneumoniae* и *E. cloacae*, не являющихся продуцентами БЛРС. Вся выделенная грамотрицательная флора была чувствительна к имипенему, тигециклину, цефтазидиму + [авибактам], цефепиму (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о преобладании КНС в этиологической структуре ИОХВ у кардиохирургических пациентов в целом совпадают с результатами других исследований [11–15]. С одной стороны, это связано с широким распространением КНС как вне- и внутрибольничной флоры, часто изолируемой из биоматериала кардиохирургических пациентов с разными формами нозокомиальной инфекции и без них: из раневого отделяемого, из операционной раны средостения, со створок клапанов [11, 12, 14]. С другой стороны, экспрессия факторов адгезии, выделение экзотоксинов и ферментов, противодействующих иммунной системе, а также формирование полисахаридных биопленок обеспечивает способность КНС повреждать ткани и бы-

Таблица 4. Резистентность к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных из биологического материала пациентов с ИОХВ, n (%)

Препарат	Грамположительная флора (43)		Грамотрицательная флора (16)		
	<i>S. aureus</i> (8)	КНС (35)	<i>E. coli</i> (8)	<i>K. pneumoniae</i> (3)	<i>E. cloacae</i> (5)
Пенициллин	–	13 (37,1)	6 (75)	–	2 (40)
Защищенные пенициллины	–	13 (37,1)	6 (75)	–	2 (40)
Оксациллин	–	13 (37,1)	–	–	–
Цефалоспорины I–III поколений	–	13 (37,1)	6 (75)	–	2 (40)
Тетрациклин	–	3 (8,6)	–	–	–
Котримоксазол	–	8 (22,9)	–	–	–
Ципрофлоксацин	–	8 (22,9)	6 (75)	2 (67)	2 (40)
Левифлоксацин	–	6 (17,1)	–	–	–
Рифампицин	–	10 (28,6)	–	–	–
Эритромицин	–	13 (37,1)	–	–	–
Клиндамицин	–	–	–	–	–
Гентамицин	–	3 (8,6)	6 (75)	–	–
Амикацин	–	3 (8,6)	–	–	–
Тобрамицин	–	–	6 (75)	–	–
Ванкомицин	–	–	*	*	*
Линезолид	–	–	*	*	*
Цефтаролин	–	–	–	–	–
Даптомицин	–	–	*	*	*
Тигециклин	–	–	–	–	–
Цефтазидим + [авибактам]	*	*	–	–	–
Цефепим	*	*	–	–	–
Меропенем	–	–	–	–	–
Имепенем	–	–	–	–	–

Примечание. * — нет данных (антибиотики, направленные только против грамположительной флоры, не тестировались в отношении грамотрицательной флоры, и наоборот).

стро распространяться, вызывая ИОХВ с тяжелыми последствиями [11, 12, 14].

Полученные данные об антибиотикорезистентности КНС подтверждаются другими исследованиями, свидетельствующими об устойчивости внутрибольничных форм не только к β-лактамам, но и к другим классам препаратов: аминогликозидам, макролидам, фторхинолонам. При этом в целом сохраняется чувствительность КНС к ряду антимикробных препаратов, таким как цефтаролин, даптомицин, ванкомицин, линезолид, фузидин [12].

Несмотря на то, что золотистые стафилококки также являются одними из наиболее часто изолируемых микроорганизмов у кардиохирургических пациентов [7, 11–15], на нашем материале они выделялись существенно реже. Возможно, распространенность *S. aureus* зависит от ряда популяционных факторов, например сахарного диабета 2 типа и ВИЧ-инфекции [7, 15]. С другой стороны, по-прежнему все больше данных об ингибировании токсинообразования у *S. aureus* за счет выделения аутоиндукторов КНС [12, 16]. Так, по данным В. Söderquist et al. [14], можно выделять кардиохирургические клиники с преобладанием в микробиологическом пейзаже либо *S. aureus*, либо КНС. На нашем материале резистентных форм *S. aureus* изолировано не было; при этом следует подчеркнуть существование консенсуса о катастрофических последствиях появления метициллин-резистентных форм стафилококков в структуре внутрибольничных микроорганизмов [4, 13].

По данным преобладающего числа наблюдений, представители семейства *Enterobacteriaceae* встречаются в существенно меньшем числе изолятов (до 30%) по сравнению со стафилококками, что совпадает с результатами нашего исследования [14, 17, 18]. Высокая встречаемость продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, полученная в нашем исследовании, также является общей тенденцией, связанной с нерегулируемым использованием антибиотиков широкого спектра (пенициллинов и цефалоспоринов I–III поколений) в медицинской практике [18]. При этом мы пока не сталкивались с проблемой экспрессии карбапенемаз, продемонстрированной в других работах [19].

Полученные результаты в отношении структуры и резистентности внутрибольничной флоры, на наш взгляд, в целом подтверждают актуальность существующих протоколов антимикробной профилактики, однако выявление факторов риска инфицирования метициллин-резистентными формами стафилококков и уточнение показаний для назначения гликопептидов требуют дальнейшего изучения. Стандартные подходы к антибактериальной терапии при возникновении ИОХВ после операций на открытом сердце с использованием так называемых «антибиотиков резерва», включая имипенем, и ограничивая использование фторхинолонов, выглядят оправданными. При этом рациональный выбор антимикробной терапии должен быть основан на результатах мониторинга резидентной флоры.

Выводы

1. Распространенность ИОХВ в популяции кардиохирургических пациентов за период с 2010 по 2019 г. составила 4,5%.
2. Основные патогены, выявленные при бактериологическом исследовании у пациентов с ИОХВ, представлены стафилококками (19,5%). КНС были выявлены в 15,9% случаев ИОХВ.
3. Препаратами выбора для рационального лечения ИОХВ, вызванных грамположительной флорой, следует считать ванкомицин, цефтаролин, даптомицин, линезолид, фузидин.
4. Препаратами выбора для рационального лечения ИОХВ, вызванных грамотрицательной флорой, следует считать тигециклин, цефтазидим + [авибактам], цефепим, имипенем.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. АН Бакулева; 2017. [Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery — 2016. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: NMCSSKH im. A.N. Bakuleva; 2017 (in Russ.)].
2. Jayakumar S., Khoynzhad A., Jahangiri M. Surgical Site Infections in Cardiac Surgery. Crit Care Clin. 2020;36(4):581–592. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.06.006.
3. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Под ред. Н.И. Брико, С.А. Божкова, Е.Б. Брусина и др. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018. [Prevention of infections in the area of surgical intervention. Clinical guidelines. N.I. Briko, S.A. Bozhkov, E.B. Brusin et al., eds. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye; 2018 (in Russ.)].
4. Chaudhary A.S. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. Acta Pharm Sin B. 2016;6(6):552–556. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.004.
5. Shih B., Chung S., Kim H. et al. Outcomes and Patency of Complex Configurations of Composite Grafts Using Bilateral Internal Thoracic Arteries. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;53(2):64–72. DOI: 10.5090/kjtcs.2020.53.2.64.
6. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рuzmatov Т.М. и др. Инфекции в кардиохирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(5):64–68. [Cherniavskii A.M., Tarkova A.R., Ruzmatov T.M. et al. Infections in cardiac surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2016;(5):64–68 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2016564-68.
7. Salehi Omran A., Karimi A., Ahmadi S.H. et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. BMC Infect Dis. 2007;7:112–117. DOI: 10.1186/1471-2334-7-112.
8. Shahian D.M., Zhang M., Kommareddi M. et al.; Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Center-level variation in infection rates after coronary artery bypass grafting. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(4):567–573. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000770.
9. Sahu M.K., Siddharth B., Choudhury A. et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. Ann Card Anaesth. 2016;19(2):281–287. DOI: 10.4103/0971-9784.179625.
10. Pham A.D., Mouet A., Pernet C. et al. Enterobacteriaceae surgical site infection after cardiac surgery: the hypothetical role of vancomycin. Ann Thorac Surg. 2013;96(2):596–601. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.023.
11. Tenover F.C., Tickler I.A., Goering R.V. et al.; MRSA Consortium. Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in United States Hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1324–1330. DOI: 10.1128/AAC.05804-11.
12. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Бондарь В.Ю. Фенотипическая характеристика биологических свойств коагулазонегативных стафилококков, выделенных в кардиохирургическом стационаре. Альманах клинической медицины. 2017;45(2):127–132. [Granichnaya N.V., Zaitseva E.A., Bondar V.Yu. Phenotypic characterization of the biological properties of coagulase-negative staphylococci isolated in a cardiac surgery department. Almanac of Clinical Medicine. 2017;45(2):127–132 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-127-132.
13. Kunal S., Vishal K., Deepak K.S. Mediastinitis in cardiac surgery: A review of the literature. Int J Med Biomed Res. 2012;1(2):97–110. DOI: 10.14194/ijmbr.123.
14. Söderquist B. Surgical site infections in cardiac surgery: microbiology. APMIS. 2007;115(9):1008–1011. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00833.x.
15. Ягодина А.Ю., Пегушина О.Г., Маслов Ю.Н. и др. Антибиотикорезистентность изолятов, выделенных в кардиохирургическом стационаре от пациентов с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. Инфекция и иммунитет. 2013;3(1):37–42. [Yagodina A.Yu., Pegushina O.G., Maslov Yu.N. et al. Antibiotic resistance of the bacteria isolates obtained from the patients with diabetes and HIV-infected patients in cardiosurgical hospital. Russian Journal of Infection and Immunity. 2013;3(1):37–42 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2013-1-37-42.
16. Garey K.W., Lai D., Dao-Tran T.K. et al. Interrupted Time Series Analysis of Vancomycin Compared to Cefuroxime for Surgical Prophylaxis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52(2):446–451. DOI: 10.1128/aac.00495-07.
17. Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А., Горская Е.М. и др. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика послеоперационного периода у пациентов старшего возраста в кардиохирургии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015;14(5):51–55. [Gabrielyan N.I., Savostyanova O.A., Gorskaya E.M. et al. The epidemiological and microbiological characteristics of the postoperative period in older patients in cardiac surgery. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015;14(5):51–55 (in Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-51-55.
18. Самойлова Л.М., Шилова А.Н., Горбатов Ю.Н. и др. Характеристика грамотрицательной микрофлоры, выделенной из крови у кардиохирургических пациентов за пять лет. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(2):49–54. [Samoylova L.M., Shilova A.N., Gorbatykh Yu.N. et al. Characteristics of gram-negative microflora isolated from the blood of cardiac patients over 5 years. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2014;18(2):49–54 (in Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2014-2-49-54.
19. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. Анналы хирургии. 2013(5):15–21. [Popov D.A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery Annals of Surgery (Russia). 2013(5):15–21 (in Russ.)].

Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов

Д.м.н. И.В. Сарвилина¹, профессор Т.Б. Минасов², член-корр. РАН А.М. Лиля^{3,4}, профессор О.А. Громова⁵, профессор А.Г. Назаренко⁶, член-корр. РАН Н.В. Загородний^{6,7}

¹ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁵ФИЦ ИУ РАН, Москва

⁶ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

⁷ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности оптимизированного режима терапии высокоочищенным хондроитина сульфатом (ХС) в парентеральной форме у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) в условиях проведения тотального эндопротезирования КС (ТЭК) на основе клинического фенотипирования и лабораторного эндотипирования.

Материал и методы: в открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование включено 67 пациентов, из них 43 женщины, в возрасте от 41 года до 73 лет с ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени, с отсутствием любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС, в двух группах: контрольной группе (КГ; n=35) и основной группе (ОГ; n=32). Все пациенты получали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе при включении в исследование. Пациенты ОГ дополнительно получали парентеральную форму ХС, курс 25 инъекций продолжительностью 50 дней за 2 мес. до проведения ТЭК. Исходно, при выписке из стационара и через 3 мес. после ТЭК оценивали интенсивность боли по ВАШ, KOOS, индексу WOMAC, функциональное состояние КС и активность пациента в повседневной и спортивной жизни (индексы WOMAC, Лекена), проводили стандартную рентгенографию КС, МРТ КС с оценкой суставного хряща по шкале ICRS и времени T2-релаксации. Проводили морфологическое исследование биообразцов субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. В крови определяли содержание гиалуроновой кислоты, ультрачувствительного СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, лептина, адипсина, PIIANP, СТХ-1, остеокальцина, ММП-3 и -13, СОМР, склеростина, 25(OH)D₃.

Результаты исследования: продемонстрированы противовоспалительный, анальгезирующий и долгосрочный структурно-модифицирующий (хрящевая ткань, субхондральная кость) эффекты парентеральной формы ХС. Установлено достоверное уменьшение выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, KOOS, индексу WOMAC; снижение уровня функциональной недостаточности КС по индексам WOMAC и Лекена; сохранение времени T2-релаксации на МРТ; значимое снижение уровня всех биомаркеров в крови при увеличении концентраций остеокальцина и 25(OH)D₃ при выписке из стационара и через 3 мес. после ТЭК в отличие от пациентов КГ, принимавших только НПВП. Кроме того, в ОГ выявлены признаки адаптивной перестройки во всех слоях гиалинового хряща и уменьшение выраженности воспаления в синовиальной оболочке на момент проведения ТЭК, тогда как в КГ в гиалиновом хряще было отмечено увеличение содержания дистрофически измененных хондроцитов, рыхло расположенного зернистого компонента (протеогликаны), отдельных тонких коллагеновых фибрилл и отмечено экссудативное воспаление высокого уровня в синовиальной оболочке.

Заключение: полученные данные позволяют рекомендовать применение парентеральной формы ХС в установленном эффективном и безопасном режиме за 2 мес. до проведения ТЭК с целью улучшения ближайших и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства.

Ключевые слова: остеоартрит, биомаркеры, гиалиновый хрящ, синовиальная оболочка, морфология, хондроитина сульфат, эндопротезирование.

Для цитирования: Сарвилина И.В., Минасов Т.Б., Лиля А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. РМЖ. 2022;7:7–16.

ABSTRACT

On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty I.V. Sarvilina¹, T.B. Minasov², A.M. Lila^{3,4}, O.A. Gromova⁵, A.G. Nazarenko⁶, N.V. Zagorodny^{6,7}

¹Medical Center "Novomedicina" LLC, Rostov-on-Don

²Bashkir State Medical University, Ufa

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁵Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Science, Moscow

⁶N.N. Priorov National Medical Research Center for Trauma and Orthopedics, Moscow

⁷Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Aim: to evaluate the efficacy and safety of an optimized therapy regimen with highly purified chondroitin sulfate (CS) in parenteral form in patients with decompensated knee osteoarthritis (OA) under conditions of total knee arthroplasty (TKA) based on clinical phenotyping and laboratory endotyping.

Patients and Methods: an open prospective controlled randomized study included 67 patients, 43 of them women, aged 41 to 73 years with Kellgren—Lawrence grade III knee OA and grade II functional joint disability, with the absence of any joint diseases before the manifestation of knee OA in two groups: control group (CG; n=35) and main group (MG; n=32). All patients received NSAIDs (celecoxib, diclofenac, meloxicam) at the standard daily dose when included in the study. MG received a parenteral form of CS, a course of 25 injections lasting 50 days 2 months before the TKA. Initially, upon discharge from the hospital and 3 months after the TKA, pain intensity was assessed by VAS, KOOS, WOMAC index, knee joint functional state and activity of the patient in daily and sports life (WOMAC, Leken's indices), knee radiography, knee MRI with assessment of articular cartilage according to the ICRS and T2-relaxation time. A morphological study of the biospecimens of the subchondral bone, articular cartilage of the femur and tibia, and the articular capsule was performed. The content of hyaluronic acid, ultra-sensitive CRP, TNF- α , IL-6, leptin, adiponin, PIIANP, CTX-1, osteocalcin, MMP-3 and -13, COMP, sclerostin, 25(OH)D₃ was determined in the blood.

Results: anti-inflammatory, analgesic and long-term structural-modifying (cartilage tissue, subchondral bone) effects of parenteral form of CS have been demonstrated. There was a significant decrease in the pain severity according to VAS at rest and during walk, KOOS, the WOMAC index; a decrease in the level of functional knee disability according to the WOMAC and Leken's indices; preservation of T2-relaxation time on MRI; a significant decrease in the level of all biomarkers in the blood with an increase in the concentrations of osteocalcin and 25(OH)D₃ upon discharge from the hospital and 3 months after TKA, in contrast to the patients of CG who took only NSAIDs. Besides, the MG revealed signs of stress shielding in all layers of hyaline cartilage and a decrease in the inflammation severity in the synovial membrane at the time of the TKA, whereas in CG in hyaline cartilage there was an increase in the content of dystrophically altered chondrocytes, loosely located granular component (proteoglycans), individual thin collagen fibrils and high-level exudative inflammation in synovial membrane.

Conclusion: the data obtained allow to recommend the use of the parenteral form of CS in the established effective and safe mode 2 months before the TKA to improve the immediate and long-term functional results of surgical intervention.

Keywords: osteoarthritis, biomarkers, hyaline cartilage, synovial membrane, morphology, chondroitin sulfate, arthroplasty.

For citation: Sarvilina I.V., Minasov T.B., Lila A.M. et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. RMJ. 2022;7:7–16.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний суставов, характеризующихся прогрессирующими структурными изменениями и дегенерацией хряща, болью в суставах и тугоподвижностью, снижением функциональной способности и ухудшением качества жизни пациентов [1]. Распространенность ОА растет, что связано со старением населения и ростом заболеваемости ожирением [2]. Данное заболевание занимает 45–49% в общей структуре всех ревматологических заболеваний в России, им страдают от 7,5% людей в молодом возрасте до 40% в возрасте старше 65 лет [3, 4]. ОА коленного сустава (КС) страдает больше 250 млн человек во всем мире. ОА тазобедренного сустава и КС занимает 11-е место в мире по количеству людей с инвалидностью и 38-е место по наибольшему влиянию на число лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability adjusted life years, DALY) [5].

Несмотря на высокую распространенность ОА, серьезным недостатком по-прежнему является заметное отсутствие достижений в области фармакотерапии этого заболевания [6, 7]. Открытые вопросы патофизиологии ОА затрудняют определение надлежащих целей лечения. В настоящее время растет понимание того факта, что патофизиологические механизмы прогрессирования ОА различаются в зависимости от локализации и стадии заболевания [8]. Задача исследователей состоит в том, чтобы идентифицировать маркеры, которые связаны с патофизиологией ОА, что позволит проводить раннюю диагностику заболевания,

выделять больных с высоким риском прогрессирования ОА, прогнозировать краткосрочные структурные изменения или эволюцию боли/симптомов, предсказывать эффективность и контролировать эффекты лечения на индивидуальном уровне [9]. Сегодня ученые пытаются решить новую задачу, которая заключается в выявлении и определении фенотипов и ассоциированных с ними эндотипов ОА [10]. Биомаркер предоставляет информацию об эффективности лечения пациентов с ОА, а также определяет эффективность вмешательства до лечения и может быть измерен более 1 раза для оценки краткосрочного изменения, возникающего в результате фармакотерапии.

Тотальное эндопротезирование КС (ТЭКС) обеспечивает значительный прогресс в лечении рефрактерной боли в КС при ОА. Увеличение продолжительности жизни, выполнение в более раннем возрасте, хорошие функциональные результаты ТЭКС приводятся в качестве причин, обосновывающих увеличение частоты выполнения подобных операций в РФ и во всем мире [11, 12]. В то же время только 72–86% пациентов удовлетворены купированием болевого синдрома после операции и 70–84% удовлетворены функцией оперированного сустава [13, 14]. Значительное количество пациентов, перенесших ТЭКС, имеют субоптимальные результаты оперативного лечения, связанные с послеоперационной рефрактерной болью, перипротезным остеолитом с асептической нестабильностью протеза, гетеротопической оссификацией и инфицированием, артрофиброзом [15]. Оценка осложнений эндопротезирования в основном клиническая, крайне редко применя-

ются прогностические инструментальные и лабораторные диагностические тесты, которые способствуют раннему выявлению этой подгруппы больных с субоптимальными результатами ТЭКС, а также разработке и внедрению эффективных и безопасных режимов лекарственной профилактики осложнений ТЭКС [16].

В систематическом обзоре биомаркеров для прогнозирования эффективности эндопротезирования обобщены результаты 30 клинических исследований, в которых в качестве наиболее часто изучаемых результатов эндопротезирования, связанных с изменением уровня биомаркеров в сыворотке крови и синовиальной жидкости, были остеолит с асептической нестабильностью протеза [16]. Авторы различных исследований представили следующие функциональные группы биомаркеров, перспективных для применения в системе фенотипирования и эндотипирования прогноза ТЭКС, оценки эффективности и безопасности новых режимов периперационной терапии с целью контроля остеолита с асептической нестабильностью, рефрактерной послеоперационной боли, воспаления: биомаркеры костного метаболизма, метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, метаболического синдрома, старения и механического повреждения [17, 18].

Морфологическим субстратом ОА любого фенотипа является прогрессирующее разрушение гиалинового хряща. Применение стероидных и некоторых нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) при ОА сопряжено с их негативным действием на хрящ и развитием самостоятельных и более опасных лекарственных осложнений, что обосновывает необходимость изучения альтернативных подходов как к купированию болевого синдрома в остром периоде заболевания, так и к базисной терапии [19].

В основе лечебного эффекта симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) лежит дефицит субстратов для синтеза матрикса гиалинового хряща, который приводит к неэффективности его регенерации, а вид лечения препаратами SYSADOA при ОА является заместительной терапией с субстратной специфичностью [20].

Одним из таких лекарственных средств является хондроитин сульфат (ХС) — сульфатированный гликозаминогликан, который не только играет роль в метаболизме протеогликанов, но и улучшает соотношение анаболических/катаболических процессов во внеклеточном хрящевом матриксе, уменьшает содержание некоторых провоспалительных и катаболических факторов и резорбтивные свойства остеобластов субхондральной кости [21–24]. Помимо способности уменьшать выраженность симптомов ОА аналогично НПВП [25], в клинических исследованиях ХС [25–27] показал уменьшение потери объема хряща на основе количественной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

На сегодняшний день не вызывает сомнений эффективность ХС, для которого показаны способность к проникновению в суставные ткани при максимальном из возможных уровней убедительности рекомендаций А и достоверности доказательств 1 в отношении его терапевтического эффекта [28, 29].

Препараты, содержащие ХС, входят в состав базисной терапии ОА и согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации относятся к группе M01AX. Нестероидные

противовоспалительные препараты другие [29–32]. Биодоступность пероральных форм ХС составляет 13–38% вследствие разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [33]. Внутримышечное введение препарата позволяет увеличить его биодоступность, что существенно увеличивает эффективность терапии и способствует более быстрому развитию симптоматического эффекта — в среднем через 3–4 нед. применения (25–30 инъекций). В РФ представлены стандартизированные парентеральные формы высокоочищенного ХС, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях [34].

Экспериментальные и клинические подтверждения перспективности использования ХС в периперационный период свидетельствуют о том, что применение стандартизированных препаратов ХС в подготовке к эндопротезированию суставов и в период послеоперационной реабилитации потенциально может улучшить исходы эндопротезирования [35].

Цель исследования: оценка эффективности оптимизированного режима терапии высокоочищенным ХС в парентеральной форме у пациентов с декомпенсированной формой ОА КС в условиях проведения ТЭКС на основе клинического фенотипирования и лабораторного эндотипирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, одобренное локальными этическими комитетами ООО «МЦ «Новомедицина» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; рентгенологически подтвержденный ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence (K–L) и согласно классификационным и диагностическим критериям ОА КС, рекомендованным EULAR в 2010 г.; функциональная недостаточность суставов (ФНС) 2-й степени декомпенсированной формы (общий балл не менее 25 по скрининг-системе); отсутствие любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС; выраженный болевой синдром (интенсивность боли при ходьбе соответствует 40 мм и более по ВАШ), функциональный индекс Лекена 8–13 баллов; отсутствие терапии боли на протяжении минимум 60 дней до включения в исследование; информированное согласие на участие в клиническом исследовании; подписанное «Согласие при ознакомлении».

Критерии невключения в исследование: впервые возникшая боль в суставах в течение ближайших 3 нед.; хирургическое лечение в анамнезе; аутоиммунные, онкологические заболевания, болезни крови; наличие грубых и обширных посттравматических рубцов, спаянных с подлежащей костью в области КС; признаки острого тромбоза; психические нарушения; умеренные и тяжелые когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона; обострения сердечно-сосудистых заболеваний; высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск; хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м²); декомпенсированная стадия сахарного диабета и заболевания щитовидной железы; печеночная недостаточность; старческая астения; гипергидратация; жалобы на диспепсию; обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год; хронический эрозивный гастрит; COVID-19 в последние 6 мес.; прием

пероральных форм ХС и/или глюкозамина, диацереина, неомыляемых соединений авокадо и сои; индивидуальная непереносимость ХС, НПВП; участие в другом клиническом исследовании по препаратам из группы SYSADOA, НПВП, диацереину, неомыляемым соединениям авокадо и сои в течение 60 дней до начала исследования; по административным причинам.

В исследование включено 67 пациентов, из них 43 женщины, в возрасте от 41 года до 73 лет, удовлетворявших критериям включения, находившихся на лечении в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2020 по 2022 г. На момент включения в исследование все пациенты получали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе. Все пациенты разделены на контрольную группу (КГ; n=35) и основную группу (ОГ; n=32). Пациенты ОГ в дополнение к НПВП получали парентеральную форму ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия): первые 3 дня внутримышечно в дозе 100 мг/сут; 4–25 инъекций в последующие дни в дозе 200 мг/сут каждые 48 ч продолжительностью 50 дней за 2 мес. до проведения ТЭКС в дополнение к НПВП.

При включении в клиническое исследование (визит 0), при выписке из стационара (визит 1) и через 3 мес. после ТЭКС (визит 2) оценивали интенсивность боли у пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index), шкале KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score), а также функциональное состояние КС и активность пациента в повседневной и спортивной жизни (индексы Лекена, WOMAC). На визите 0 на стандартных рентгенограммах КС выявляли рентгенологические признаки ОА III стадии по K–L оперируемого сустава и ОА II стадии контралатерального сустава [36]. МРТ КС выполняли на аппарате Toshiba Medical Systems Excelart Vantage 1,5T (Япония) на визите 0. Оценку суставного хряща контралатерального сустава проводили по шкале ICRS Международного общества репарации суставного хряща [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society], которая предусматривает 4 стадии изменения структуры хряща по МР-картине [37]. На визитах 1 и 2 выполняли МРТ с T2-картированием бедренно-подколенного сегмента хрящевой ткани и вычислением времени T2-релаксации, которое отражает темпы дегенеративных изменений в хрящевой ткани.

Исследование уровней гиалуроновой кислоты (ГК) (набор реагентов Corgenix Medical Corp., США), ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ) (Abbott Diagnostics Technologies AS, США), концентрации ФНО- α и ИЛ-6 (Cusabio Biotech, США), лептина (DBC Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), адипсина (Нускул Биотек, Нидерланды), N-концевого пропептида коллагена II α (PIIANP) (Puda Scientific, Китай), C-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1) (Cusabio Biotech, США), остеокальцина (Cusabio Biotech, США), матричных металлопротеиназ (ММП) 3 и 13 (eBioscience, Австрия), олигомерного матричного белка хряща (COMP) (BioVendor, Германия), склеростина (набор реагентов Biomedica, США), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D₃) (Immunodiagnostic Systems, Великобритания) в сыворотке и плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа на визитах 0, 1 и 2.

Операцию ТЭКС выполняли на основе данных рентгенометрического анализа по методике С. Ranawat: предопера-

ционное планирование с учетом угла отклонения анатомической и механической оси бедренной кости (от 3 до 9°) [38]. Применяли системы полусвязанной фиксации без сохранения крестообразных связок. Использовали парapatellarный доступ к суставу, релиз мягких тканей, вскрытие канала бедренной кости, резекцию эпифизов бедренной (с внутренней навигацией) и большой берцовой костей (с наружной навигацией) и цементную фиксацию компонентов эндопротеза. При наличии остеофитов проводили краевую моделирующую резекцию надколенника.

Морфологическому анализу были подвергнуты биообразцы субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. Для гистологического исследования биообразцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм готовили на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином. Структуру хряща рассматривали под цифровым сканирующим микроскопом 3DHISTECH PANNORAMIC 250 Flash (Carl Zeiss, Германия) с увеличением 125, 250. Количественный анализ морфологических параметров проведен при помощи пакета ImagrJ 1.46 (<https://imagej.nih.gov/ij/>). Расчеты выполнены с учетом рекомендаций по стереометрическому анализу. Оценку выраженности синовита выполняли по гистопатологической шкале синовита (General Synovitis Score, GSS) [39].

Безопасность терапии препаратом ХС оценивали по частоте, характеру, выраженности, длительности неблагоприятных побочных реакций и их связи с приемом препаратов по шкалам ВОЗ и Наранжо.

Статистическую обработку данных проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию в исследовании выполнили методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, вес, рост, пол, среднее число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, индексу WOMAC, KOOS, функциональная недостаточность по индексам Лекена, WOMAC, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по K–L). Оценку нормальности распределения количественных данных проводили с применением теста Колмогорова — Смирнова. Межгрупповые различия оценивали с помощью U-теста Манна — Уитни, для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, применяли точный критерий Фишера (ф). Критерием статистически значимых различий результатов считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты двух групп статистически значимо не отличались по всем анализируемым показателям.

В исследовании показано, что на визите 1 у пациентов ОГ, принимавших до ТЭКС ХС в парентеральной форме, регистрировалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, по KOOS, индексу WOMAC, а также существенное снижение показателя функциональной недостаточности в оперированном и контралатеральном суставах по индексу Лекена, WOMAC

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов ОГ и КГ до операции

Показатель	КГ (n=35)	ОГ (n=32)	U-тест/φэмп; p
Средний возраст, годы, Me [Q1; Q3]	60 (52;67,5)	57 (49;68)	0,36 ^{U-тест} ; 0,72
Женщины, n (%)	21 (60)	22 (68,7)	1,64 ^{φэмп} ; 0,06
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	28 [26,4; 29,4]	26,5 [24; 31,2]	1,86 ^{U-тест} ; 0,06
Среднее число коморбидных заболеваний, Me [Q1; Q3]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,79 ^{U-тест} ; 0,43
Индекс коморбидности Charlson, Me [Q1; Q3]	5,5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,19 ^{U-тест} ; 0,85
Длительность остеоартрита, годы, Me [Q1; Q3]	11 [8; 13]	10,5 [8; 13]	1,88 ^{U-тест} ; 0,06
Интенсивность боли по ВАШ при ходьбе, мм, M±SD (min-max)	64,0±8,9 (55-80)	67,5±9,7 (55-80)	0,16 ^{U-тест} ; 0,88
Интенсивность боли по ВАШ в покое, мм, M±SD (min-max)	41,5±1,7 (39-44)	41±1,7 (39-44)	0,94 ^{U-тест} ; 0,39
Индекс WOMAC, M±SD (min-max)	1151,3±2,9 (1148-1156)	1151,9±3,2 (1147-1158)	0,85 ^{U-тест} ; 0,39
Индекс Лекена, баллы, M±SD (min-max)	11±0,8 (10-12)	10,9±0,8 (10-12)	0,35 ^{U-тест} ; 0,72
Интенсивность боли по KOOS, баллы, M±SD (min-max)	26±6,7 (12-35)	24,1±5,9 (11-36)	1,82 ^{U-тест} ; 0,08
Время T2-релаксации, мс, M±SD (min-max)	39,6±1,0 (38-41)	39,7±1,3 (38-42)	0,21 ^{U-тест} ; 0,80

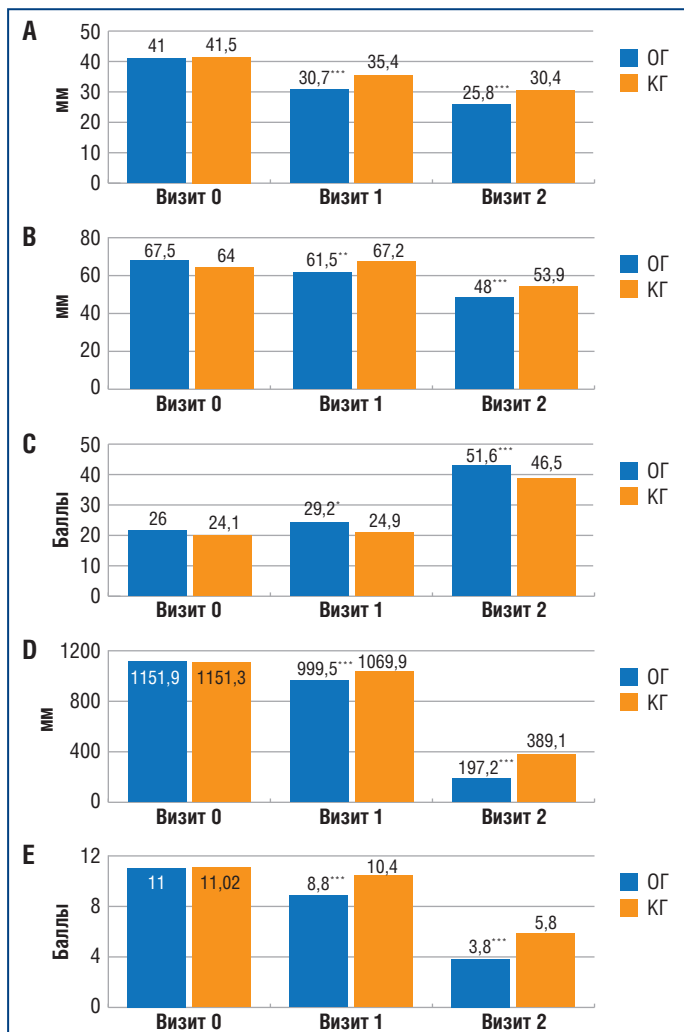
Таблица 2. Показатели времени T2-релаксации (мс) у пациентов КГ и ОГ до и после операции, M±SD (min-max)

Визит	КГ	ОГ	U-тест; p
Визит 0	39,6±1,0 (38-41)	39,7±1,3 (38-42)	0,21; 0,80
Визит 1	46,2±1,3 (44-48)	32,8±2,0 (30-36)	7,0; <0,0001
Визит 2	46,6±1,6 (44-49)	34,4±1,0 (33-36)	7,0; <0,0001

по сравнению с аналогичными показателями шкал в КГ пациентов, принимавших НПВП до операции. Наиболее выраженное снижение интенсивности боли по всем шкалам и улучшение функционального состояния обоих суставов отметили у пациентов ОГ через 3 мес. после проведения ТЭКС (рис. 1).

На визите 1 констатировали статистически значимое увеличение времени T2-релаксации у пациентов КГ по сравнению с исходным показателем и данным показателем у пациентов ОГ. Через 3 мес. после ТЭКС у пациентов КГ констатировали статистически значимое увеличение скорости T2-релаксации по сравнению с аналогичным показателем у пациентов ОГ и с показателем T2-релаксации на визите 1 (табл. 2).

У пациентов КГ при гистологическом анализе гиалинового хряща бедренной (рис. 2 А, В) и большеберцовой (рис. 2 С, D) костей выявлены значительные участки деструкции, преимущественно в поверхностной и глубокой зонах. В хряще бедра под поверхностным слоем, содержащим одиночные клетки, ткань заполнена многочисленными клетками, которые располагались хаотично. Хондроциты имели признаки апоптоза, количество клеток — не более 2. В промежуточной зоне отмечено формирование деформированных остеонов, в глубокой зоне хряща на границе с костью встречались участки с дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун. В межклеточном матриксе встречались участки гомогенного, равномерно окрашенного основного вещества, и участки с частично нарушенными тинкториальными свойствами. Отмечено значительное количество капиллярных петель, проникающих в хряще-

**Рис. 1.** Динамика показателей интенсивности боли (по ВАШ и KOOS) и функциональной недостаточности у пациентов ОГ и КГ.* — $p < 0,005$, ** — $p < 0,001$, *** — $p < 0,0001$ при сравнении ОГ и КГ.

А — ВАШ при ходьбе, В — ВАШ в покое, С — KOOS; D — индекс WOMAC, E — индекс Лекена

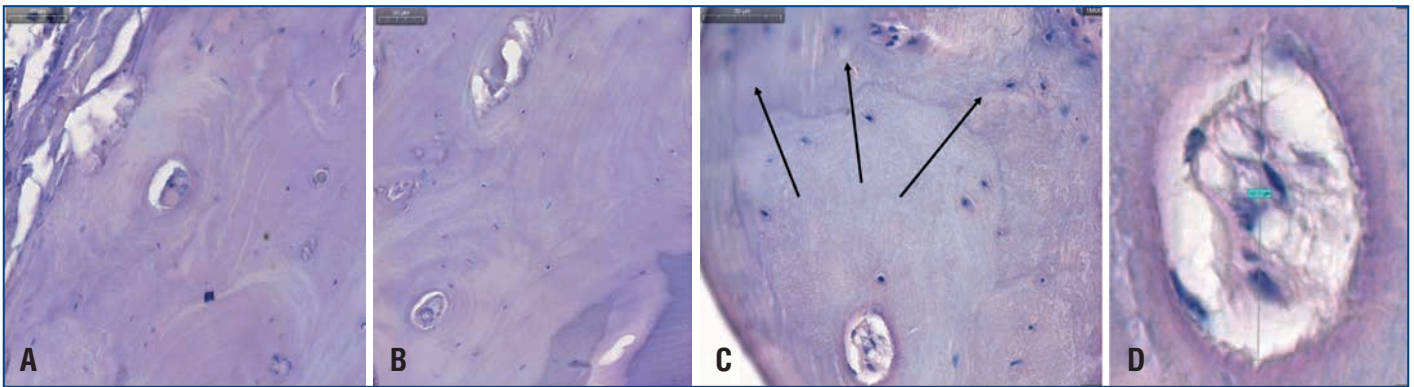


Рис. 2. Гиалиновый хрящ пациента КГ. Здесь и на рис. 3–5: окраска гематоксилином и эозином.

A — участки оссификации и дегенеративной атрофии (бедренная кость), $\times 125$; B — формирование остеонов (бедренная кость), $\times 125$; C — инвазия остеонидной ткани в гиалиновый хрящ (большеберцовая кость), $\times 125$; D — гаверсов канал (большеберцовая кость), $\times 250$

вую ткань со стороны субхондральной кости (см. рис. 2 A, B). Таким образом, структура суставного хряща бедренной кости имела множественные проявления дегенеративных изменений.

У пациентов КГ выявлены значительные зоны оссификации преимущественно в глубокой и промежуточной зонах гиалинового хряща большеберцовой кости с формированием деформированных остеонов (см. рис. 2 C, D). Поверхностная зона хряща большеберцовой кости разрушена, в центре — плотная фиброзная ткань с редкими клетками. Глубже располагался бесструктурный матрикс, в котором встречались редкие клеточные кластеры пролиферирующих клеток. В глубокой зоне отсутствовали типичные колонковые структуры, клетки располагались поодиночке. В этой зоне практически утрачена клеточно-молекулярная структура гиалинового хряща (см. рис. 2 C). Таким образом, в этой зоне КС хрящ представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками и кластерами пролиферирующих фибробластоподобных клеток с остатками структуры гиалинового хряща в глубокой зоне и значительными зонами оссификации.

Морфология гиалинового хряща бедренной (рис. 3 A) и большеберцовой (рис. 3 B) костей пациента ОГ имела признаки, характерные для его адаптивной перестройки. Под поверхностным слоем располагались округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты. В гомогенном матриксе встречались регенераты из малодифференцированных хондробластов. Глубокая и промежуточная зоны гиалинового хряща интенсивно воспринимала краситель (см. рис. 3 A), особенно вокруг изогенных групп хондроцитов. Количество хондроцитов в лакунах составило 2 и более клеток с четко визуализируемыми базофильными ядрами (см. рис. 3 B). В регенератах и колонкообразных структурах интенсивная окраска свидетельствовала об активном синтезе гликозаминогликанов. В целом на момент выполнения ТЭКС в хряще имелись области с активными регенеративными процессами, а также с недифференцированными клетками.

У пациентов КГ при анализе элементов синовиальной оболочки выявлены признаки выраженного хронического экссудативного воспаления с полнокровием сосудов на уровне посткапилляров и венул, а также формирование участков склерозирования и рубцевания за счет аморфных коллагеновых фибрилл, характерных для рыхлой неоформленной соединительной ткани на различных этапах ее дифференцировки (рис. 4). Оценка выраженности сино-

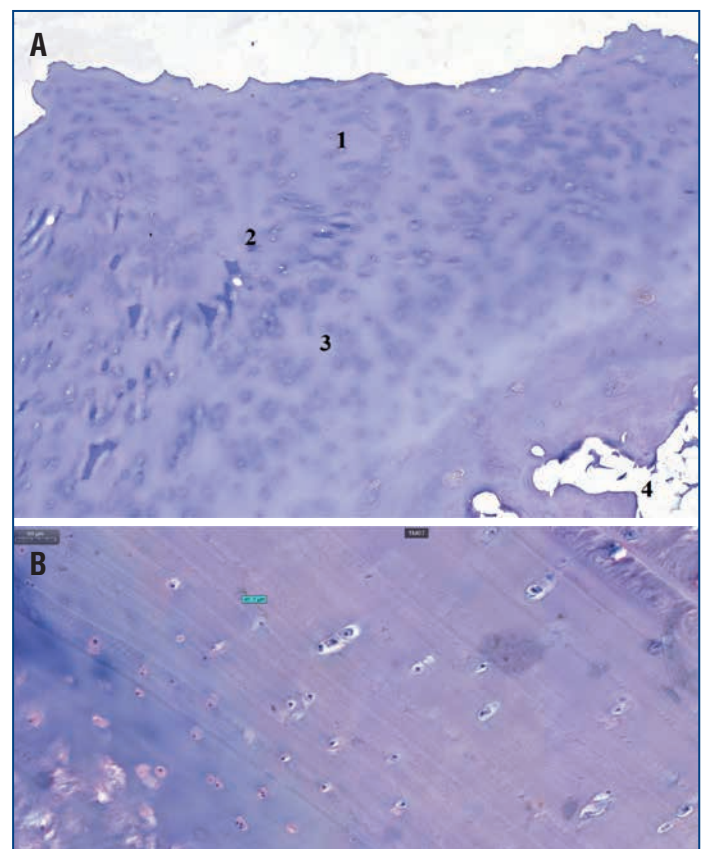


Рис. 3. Гиалиновый хрящ бедренной (A) и большеберцовой (B) костей пациента ОГ. $\times 125$.

A — элементы адаптивной перестройки: 1 — поверхностная зона, 2 — промежуточная зона, 3 — глубокая зона, 4 — субхондральная кость; B — формирование изогенных групп в глубокой зоне

вита по шкале GSS составила 7 баллов и соответствовала высокоуровневому синовиту.

Синовиальная мембрана и капсула сустава у пациентов ОГ имели значимо меньше признаков экссудативного воспаления и дегенеративной атрофии по сравнению с пациентами КГ, диаметр посткапиллярных венул составил 30–50 мкм, что сопоставимо со средними физиологическими параметрами (рис. 5). Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила 3 балла и соответствовала низкоуровневому синовиту. Следовательно, прием курса ХС в парентеральной форме до выполнения ТЭКС способствовал разрешению морфологических проявлений синовита при ОА КС.

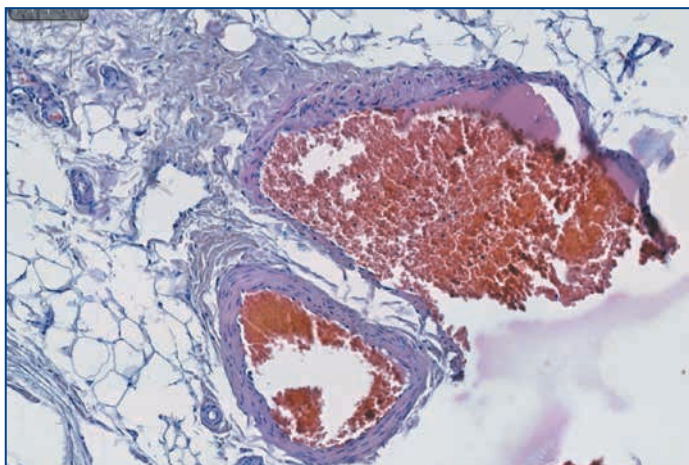


Рис. 4. Синовиальная мембрана КС пациента КГ: полнокровие сосудов на фоне хронического экссудативного воспаления. $\times 250$

Плотность изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне хряща бедренной кости у пациентов ОГ составила 1720 ± 230 ед/мм², что было достоверно выше, чем у пациентов КГ — 1340 ± 250 ед/мм² ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность показана для суставного хряща мышелков большеберцовой кости при статистически значимых различиях ($p < 0,05$).

В ходе анализа результатов лабораторных тестов при включении в исследование не выявлено достоверных различий по всем анализируемым показателям (табл. 3). На визите 1 зарегистрировано статистически значимое снижение уровня всех лабораторных показателей крови, за исключением концентраций остеокальцина и $25(\text{OH})\text{D}_3$, значения которых существенно увеличивались у пациентов ОГ, принимавших ХС в парентеральной форме до ТЭКС, в отличие от динамики аналогичных параметров в КГ, пациенты которой принимали НПВП до ТЭКС. Через 3 мес. после ТЭКС у пациентов ОГ отмечено дальнейшее существенное снижение содержания ультрачувствительного СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, лептина, адипсина, PIIANP, ММП-3 и -13, СОМР, склеростина при значимом увеличении уровней остеокальцина и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови, что свидетельствовало о долгосрочных противовоспалительных и структурно-модифицирующих эффектах ХС (см. табл. 3).

В ходе клинического исследования не зарегистрированы нежелательные явления при приеме парентеральной формы ХС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных по выраженности боли и ФНС у пациентов с ОА КС III стадии по K-L, перенесших операцию ТЭКС, и ОА контралатерального КС II стадии по K-L с высоким уровнем нагрузки на него в период реабилитации после ТЭКС позволил сделать заключение о различиях в эффективности методов предоперационной фармакотерапии ОА, оказавшей влияние на качество послеоперационного периода. Отмечена высокая эффективность парентеральной формы фармацевтически активной субстанции ХС в составе препарата Хондрогад® при ОА КС по влиянию на болевой синдром (ВАШ, KOOS, индекс WOMAC) и функциональную недостаточность (индексы WOMAC, Лекена) в оперированном и контралатеральном суставах в послеоперационный период и через 3 мес. после

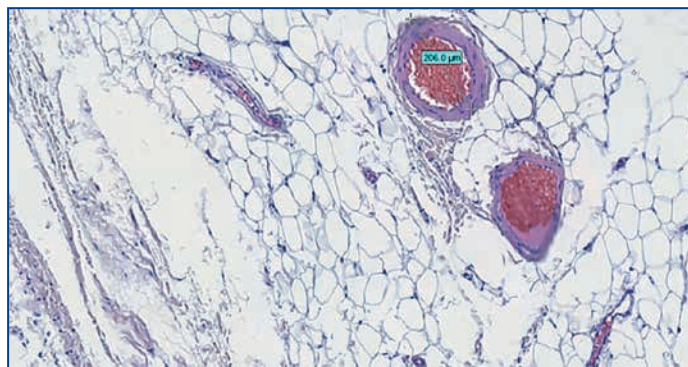


Рис. 5. Посткапиллярные венулы в синовиальной мембране КС пациента ОГ. $\times 250$

выполнения ТЭКС. Отмечены его хорошая переносимость и быстрое наступление эффекта, что согласуется с данными других работ [40, 41].

Выявленное в КГ увеличение протонной плотности (времени T2-релаксации) контралатерального сустава при выписке из стационара и через 3 мес. после операции свидетельствует о продолжающемся воспалении в хрящевой ткани и дезорганизации хрящевого матрикса в отличие от пациентов ОГ, у которых зафиксированы МР-признаки замедления темпов дегенерации хрящевой ткани.

Полученные нами результаты морфологического анализа гиалинового хряща мышелков бедренной и большеберцовой костей в ходе ТЭКС у пациентов, принимавших НПВП при включении в исследование, свидетельствуют об увеличении содержания дистрофически измененных хондроцитов: от появления крупных пустот в клетках до деструкции цитоплазмы; в части клеток хряща полностью разрушается цитоплазма и ядро; характерно также увеличение лакунообразных пустот вокруг клеток, часть из которых полностью электронно-прозрачные, другие содержат очень рыхло расположенный зернистый компонент (протеогликаны), и еще реже отдельные тонкие коллагеновые фибриллы. Морфологические изменения хондроцитов в поверхностной, промежуточной и глубокой зонах гиалинового хряща сопровождаются нарушением синтеза коллагена II типа, а также коллагенов III, IX, XI и VI типов, которые регулируют механотрансдукцию хондроцитов и опосредуют биомеханические свойства внеклеточного матрикса. Также показано нарушение синтеза и функции протеогликанов, имеющих одну или несколько цепей гликозаминогликанов, представленных агреканом, в котором цепи ХС и кератансульфата прикреплены к продолговатой белковой сердцевине [42], версиканом в глубокой зоне хряща, бигликаном и деокрином, содержащими цепи дерматансульфата, фибромодулином и люмиканом, содержащими кератансульфаты [43], а также перлеканом и лубрицином [44, 45]. В результате агрекан не связывает фибриллы коллагена II типа и не удерживает воду, что способствует нарушению биомеханических характеристик суставного хряща. Обнаруженные нами морфологические признаки хронического экссудативного воспаления высокого уровня в синовиальной оболочке КС пациентов, принимавших НПВП до операции ТЭКС, свидетельствуют о существенном нарушении гомеостаза хряща в связи с изменениями в фенотипе хондроцитов и сопутствующей активацией ферментов, разрушающих матрикс, а также нарушением баланса в экспрессии поверхностных рецепторов к различным цитокинам и ростовым факторам [46].

Таблица 3. Показатели биомаркеров в крови пациентов КГ и ОГ до и после операции, М±SD (min–max)

Показатель	КГ	ОГ	U-тест; p	Показатель	КГ	ОГ	U-тест; p
Гиалуроновая кислота, нг/мл				ММП-3, нг/мл			
Визит 0	69,1±2,4 (66–74)	69,6±2,3 (66–74)	0,27; 0,79	Визит 0	44,4±2,2 (41–48)	43,9±1,4 (42–46)	0,9; 0,36
Визит 1	65,7±1,2 (64–68)	56,5±1,2 (55–58)	7,0; <0,0001	Визит 1	42,4±1,0 (41–44)	33±1,4 (31–35)	7,0; <0,0001
Визит 2	62,7±1,9 (60–65)	56,3±1,1 (55–58)	7,0; <0,0001	Визит 2	35±1,4 (33–37)	26,4±1,0 (25–28)	7,0; <0,0001
Ультрасенситивный СРБ, мкг/мл				ММП-13, пг/мл⁵			
Визит 0	5,9±1,2 (4,1–7,8)	6,2±1,2 (4–8)	0,90; 0,37	Визит 0	1,2±0,1 (1–1,3)	1,2±0,1 (1,1–1,3)	1,9/0,06
Визит 1	4,1±0,7 (3,2–5)	3,6±0,3 (3,1–4,1)	2,0; 0,05	Визит 1	1,1±0,1 (1–1,3)	0,9±0,1 (0,8–1,1)	5,8; <0,0001
Визит 2	2,9±0,2 (2,6–3,2)	1,4±0,4 (0,8–2)	7,0; <0,0001	Визит 2	0,9±0,1 (0,8–1,1)	0,7±0,1 (0,6–0,9)	6,2; <0,0001
Адипсин, мкг/мл				СОМР, нг/мл			
Визит 0	4,2±0,2 (3,9–4,6)	4,3±0,2 (4–4,5)	1,05; 0,29	Визит 0	877,7±10,1 (862–895)	880,5±8,1 (870–892)	1,1; 0,29
Визит 1	3,9±0,2 (3,6–4,1)	3,3±0,1 (3,1–3,5)	7,0; <0,0001	Визит 1	864,7±8,1 (852–876)	798,7±9,5 (784–812)	7,0; <0,0001
Визит 2	3,6±0,1 (3,5–3,8)	2,9±0,1 (2,6–3)	7,0; <0,0001	Визит 2	759,4±5,8 (750–768)	622,9±6,9 (610–632)	7,0; <0,0001
Лептин, нг/мл				ИЛ-6, пг/мл			
Визит 0	38,9 ±3,6 (35–46)	40±2,7 (36–44)	1,8; 0,07	Визит 0	82,1±2,5 (79–87)	81,8±2,9 (78–86)	0,66; 0,51
Визит 1	35,4±1,6 (33–38)	31,7±1,3 (30–34)	6,6; <0,0001	Визит 1	74,8±3,3 (70–80)	66±2,4 (62–70)	6,9; <0,0001
Визит 2	31,7±1,3 (30–34)	27,9±1,4 (26–30)	6,8/<0,0001	Визит 2	60,2±2,9 (58–66)	44,2±2,4 (40–48)	7,0; <0,0001
РІАНР, мкг/мл				ФНО-α, пг/мл			
Визит 0	4,1±0,1 (4–4,3)	4,2±0,1 (4–4,3)	0,75/0,45	Визит 0	137,4±7,0 (126–148)	138,1±5,9 (128–148)	0,39; 0,69
Визит 1	3,9±0,1 (3,8–4,2)	3,8±0,1 (3,6–3,9)	5,5/<0,0001	Визит 1	129,5±2,9 (125–134)	109,9±3,0 (105–115)	7,0; <0,0001
Визит 2	3,9±0,1 (3,7–4,1)	3,3±0,1 (3,2–3,6)	7,0/<0,0001	Визит 2	109,5±3,7 (104–116)	97,9±3,1 (92–102)	7,0; <0,0001
СТХ-1, нг/мл				Склеростин, пмоль/мл			
Визит 0	0,59±0,02 (0,56–0,62)	0,58±0,02 (0,56–0,61)	0,36; 0,71	Визит 0	25,8±4,2 (19,2–32,5)	25,0±2,9 (20,2–29,6)	0,78; 0,44
Визит 1	0,57±0,01 (0,55–0,58)	0,51±0,01 (0,49–0,52)	7,0; <0,0001	Визит 1	22,6±1,7 (20,5–25,2)	22,3±0,9 (21,2–23,7)	0,31; 0,76
Визит 2	0,56±0,01 (0,54–0,58)	0,52±0,01 (0,51–0,53)	7,0; <0,0001	Визит 2	21,2±1,1 (19,5–22,8)	17,8±0,8 (16,6–19,1)	7,0; <0,0001
Остеокальцин, нг/мл				25(ОН)D₃, нг/мл			
Визит 0	2,2±0,2 (2–2,5)	2,3±0,2 (2,1–2,6)	1,9; 0,06	Визит 0	20,5±1,4 (18,5–22,2)	20,1±0,9 (18,8–21,5)	1,4; 0,16
Визит 1	2,8±0,2 (2,6–3,1)	4,1±0,04 (3,8–4,4)	7,0; <0,0001	Визит 1	20,5±0,6 (19,5–21,8)	23,9±0,4 (22,9–24,8)	7,0; <0,0001
Визит 2	2,8±0,1 (2,6–3)	4,6±0,1 (4,4–4,8)	7,0; <0,0001	Визит 2	22,2±0,9 (20,6–23,8)	25,3±0,7 (24–26,8)	7,0; <0,0001

В исследовании морфологических проявлений механизма действия высокоочищенного ХС в парентеральной форме у пациентов с декомпенсированной формой ОА КС, принимавших ХС за 2 мес. до выполнения ТЭКС, продемонстрировано значительно меньше признаков экссудативного воспаления и дегенеративной атрофии в синовиальной оболочке. Морфология гиалинового хряща бедренной и большеберцовой костей характеризовалась признаками его адаптивной перестройки: появлением в поверхностном слое малодифференцированных хондроцитов, в гомогенном матриксе — регенератов из малодифференцированных хондробластов, увеличением плотности изогенных групп хондроцитов и количества хондроцитов с четко визуализируемыми базофильными ядрами, а также признаками

активного синтеза гликозаминогликанов. Морфологические проявления фармакологических эффектов (противовоспалительного и структурно-модифицирующего) ХС на уровне гиалинового хряща и синовиальной оболочки при декомпенсированной форме ОА КС свидетельствуют о молекулярных звеньях его механизма действия, что требует дополнительных доказательств на уровне молекулярной регуляции с участием биомаркеров.

В качестве одной из причин замедления костного обмена при ОА предполагается повышение уровня склеростина [47], что было подтверждено в нашем исследовании. Белок склеростин, продуцируемый и высвобождаемый остеобластами, играет ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза. Применение парентеральной формы ХС до про-

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

**ХС* включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ 2020^{4,5}, 2021^{6,7}**



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М01АХ25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farpharmakoekonomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: [g.rosminzdrav.ru/#/recomend/616](http://rosminzdrav.ru/#/recomend/616).
5. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.
6. Уровень убедительности рекомендаций В [уровень достоверности доказательств 2]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

*ХС-хондроитина сульфат



ведения ТЭКС, сопровождавшееся значимым снижением уровня склеростина в крови пациентов, способствует устранению тормозящего влияния склеростина на Wnt/ β -катенин-сигнальную систему, что приводит к снижению концентрации β -катенина в цитоплазме и ядре остеобласта и усилению пролиферации и дифференцировки остеобластов [48]. Нами показано, что снижение уровня склеростина в крови связано с достижением стабильной концентрации в крови маркеров костного ремоделирования: СТХ-1, PIIANP и остеокальцина. Защитный эффект ХС у больных с высокими уровнями СТХ-1 в крови, отражающими увеличение обмена коллагена I типа в костях, возможно, связан с положительным влиянием ХС на поражение костного мозга при ОА [26] и с активацией механизмов ремоделирования костной ткани у больных ОА в оперированном и контралатеральном КС [22, 24, 49]. Благоприятное влияние предоперационного назначения ХС в парентеральной форме, связанное с нормализацией уровня PIIANP, позволяет предположить увеличение уровня синтеза коллагена II типа в хряще при ОА контралатерального КС, что соответствует данным других авторов [50]. Значимое увеличение уровня остеокальцина в крови пациентов на поздней стадии ОА КС под влиянием ХС в условиях предоперационной медикаментозной подготовки свидетельствует об интенсификации процессов ремоделирования костной ткани, прежде всего контралатерального сустава, с предотвращением дестабилизации хрящевой ткани со стороны субхондральной кости, что согласуется с данными других исследователей [51].

Назначение дополнительного курса терапии ХС пациентам с ОА КС до проведения ТЭКС сопровождалось значимым снижением степени системного воспаления и стабилизацией уровня катаболических факторов в хрящевой ткани — СРБ и ГК, лептина, адипсина, ММР-3, что обуславливает замедление темпов деградации хрящевой ткани в контралатеральном суставе, это соответствует данным других авторов [52]. Существенное уменьшение концентрации цинк-зависимой эндопептидазы ММП-13 в крови, вероятно, приводит к ограничению патологического распада коллагена II типа и агрекана в хрящевой ткани контралатерального сустава, а также процессов дегенерации в субхондральной кости в обоих КС [53, 54]. Сопряженное уменьшение концентрации ММП-13, синтезируемой макрофагами, фибробластами и хондроцитами, и провоспалительного цитокина ФНО- α лежит в основе ограничения деградации экстрацеллюлярного матрикса в хрящевой ткани, воспалительной фазы в синовиальной оболочке и процесса деградации в субхондральной кости [55, 56].

Выявленное в ходе исследования статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 и комплексного биомаркера СОМР в крови у пациентов с ОА КС, получавших ХС в парентеральной форме перед проведением ТЭКС, а также последующее уменьшение концентрации этих показателей при выписке из стационара и через 3 мес. после выполнения ТЭКС, соответствуют уменьшению выраженности болевого синдрома в ОГ. Полученные данные совпадают с результатами зарубежных исследований [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на декомпенсированный характер ОА КС, в настоящем исследовании у пациентов были отмечены признаки адаптивной перестройки во всех слоях гиалинового хряща и уменьшение выраженности воспаления

в синовиальной оболочке со снижением явлений деградации в области субхондральной кости после 2-месячного дооперационного курса терапии парентеральной формой ХС. Анализ биомаркеров прогрессирования ОА продемонстрировал, что применение данного курса восстанавливает баланс уровней биомаркеров следующих функциональных групп: костного метаболизма, метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, механического повреждения. Это может служить основанием для выработки рекомендаций к применению парентеральной формы ХС с целью контроля осложнений ТЭКС. Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать применение парентеральной формы ХС (Хондрогард[®], ЗАО «ФармФирма «Сотекс») курсом 25 инъекций за 2 мес. до проведения ТЭКС с целью улучшения как непосредственных, так отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства. ▲

Литература

- Murray C., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- Bijlsma J., Berenbaum F., Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- Salaffi F., Farah S., Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020;91(2):274–296. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9094.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
- Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323–1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Kraus V., Karsdal M. Osteoarthritis: current molecular biomarkers and the way forward. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(3):329–338. DOI: 10.1007/s00223-020-00701-7.
- Karsdal M., Michaelis M., Ladel C. et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2013–2021. DOI: 10.1016/j.joca.2016.07.017.
- Henrotin Y., Sanchez C., Cornet A. et al. Soluble biomarkers development in osteoarthritis: from discovery to personalized medicine. *Biomarkers*. 2015;20(8):540–546. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1123363.
- Bay-Jensen A., Henrotin Y., Karsdal M., Mobasheri A. The need for predictive, prognostic, objective and complementary blood-based biomarkers in osteoarthritis (OA). *EBioMedicine*. 2016;7:4–6. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.05.004.
- Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А. и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(3):379–406. [Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Gromova O.A. et al. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021;14(3):379–406 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105.
- Kurtz S., Ong K., Lau E. et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the united states from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:780–785. DOI: 10.2106/JBJS.F.00222.
- Остеоартрит. История и современность. Под ред. Загороднего Н.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Osteoarthritis. History and modernity. Zagorodny N.V., ed. M.: GEOTAR-Media; 2021 (in Russ.).]
- Bourne R., Chesworth B., Davis A. et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):57–63. DOI: 10.1007/s11999-009-1119-9.
- Болобошко К.Б., Ходьков Е.К. Анализ ранних результатов тотального эндопротезирования коленного сустава. *Вестник ВГМУ*. 2017;16(5):75–83. [Baloboshka K.B., Khadzokou Y.K. The analysis of the early total knee joint arthroplasty results. *Vestnik VGMU*. 2017;16(5):75–83 (in Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2017.5.75.
- Chen X., Wanga Zh., Huang Y. et al. *EBioMedicine*. 2021;70:103486. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103486.
- Mertens M., Singh J. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092.
- Jordan J., Kraus V. Biomarkers in osteoarthritis: a clinical trials perspective. *Future Rheumatology*. 2006;1(5):587–596. DOI: 10.2217/17460816.1.5.587.
- Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):237–248. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.001.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника

Профессор А.Н. Костюченко, д.м.н. Т.А. Васина, д.м.н. Г.С. Михайлянц,
д.м.н. А.Э. Лычкова

ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможности нутритивной коррекции после обширных резекций кишечника.

Материал и методы: в исследование было включено 96 пациентов (47 мужчин и 49 женщин) с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией. Всем пациентам проводили оценку нутритивного статуса с помощью алиментарно-волического диагноза. Оценку метаболических сдвигов проводили по показателям плазмы крови и биоимпедансному показателю состава тела. Репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L в сыворотке методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: при регистрации электрической активности в зоне анастомоза нами было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, как бы перескакивает на отделы, лежащие ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных характеристик. У 65–90% пациентов в отдаленном периоде (в зависимости от объема и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление эпителиоцитов и их функций. В сроки до 2 лет могли наблюдаться преходящие диспепсические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, а в сроки более 2 лет — незначительные морфологически подтвержденные адаптации, стабилизация массы. Данные симптомы коррелировали с объемом остаточной культи. Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус. Так, в нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией в сроки менее 2 лет после операции нуждались 41% больных (по шкале NRS-2002), а в более позднем периоде (свыше 2 лет) — только 7%, что обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы. А в группе с резекцией более 4 м и правосторонней гемиколэктомией число больных, нуждающихся в нутритивной коррекции, было существенно выше.

Заключение: для стимуляции адаптивно-регенераторных процессов в кишечнике в структуре нутритивных схем целесообразно использовать тедулглютид (аналог GLP-2). При неэффективности может быть рекомендована хирургическая коррекция.

Ключевые слова: нутритивная коррекция метаболизма, резекция кишечника, синдром короткой тонкой кишки, постколэктомический синдром, последствия сочетанных тонко-толстокишечных резекций.

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Васина Т.А., Михайлянц Г.С., Лычкова А.Э. Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника. РМЖ. 2022;7:17–21.

ABSTRACT

Nutritional correction after extensive combined intestinal resections

L.N. Kostyuchenko, T.A. Vasina, G.S. Mikhaylyants, A.E. Lychkova

A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

Aim: to evaluate the possibilities of metabolic correction after extensive intestinal resections.

Patients and Methods: the study included 96 patients (47 men and 49 women) with combined extensive small bowel resection with right hemicolectomy. Metabolic condition was assessed in all patients with the help of alimentary and volitive diagnosis. The assessment of metabolic shifts was conducted according to plasma parameters and bioelectrical impedance analysis of body composition. Reparative processes were confirmed by morphological data and the results of Cathepsin L determination in serum by enzyme immunoassay.

Results: when registering electrical activity in the anastomosis zone, it was noted that the electric wave from the areas lying above the resection site "jumped" to the areas below the anastomosis site, without changing its amplitude-frequency characteristics. There was a little recovery of epithelial cells and their functions in 65–90% of patients in the long-term period (depending on the resection volume and level). In terms of up to 2 years, there were transient dyspeptic disorders, reduced working capacity, metabolic complications, whereas, in terms of more than 2 years — minor morphologically confirmed adaptations, weight stabilization. These symptoms correlated with the residual limb volume. The clinical and biochemical blood parameters were comparable with the integral characteristics reflecting the metabolic condition. Thus, 41% of patients needed metabolic correction in the group with resection less than 4 m and right hemicolectomy within less than 2 years after surgery (according to the NRS-2002 scale), and in the later period (over 2 years) — only 7%, due to the adaptive mechanisms of the digestive system. And in the group with resection of more than 4 m and right hemicolectomy, the number of patients requiring metabolic correction was significantly higher.

Conclusion: to stimulate adaptive and regenerative processes in the intestine in the structure of nutritional regimens, it is advisable to use teduglutide (GLP-2 analog). In case of inefficiency, surgical correction may be recommended.

Keywords: metabolic correction, intestinal resection, short bowel syndrome, postcolectomy syndrome, consequences of combined small bowel resections.

For citation: Kostyuchenko L.N., Vasina T.A., Mikhaylyants G.S., Lychkova A.E. Nutritional correction after extensive combined intestinal resections. RMJ. 2022;7:17–21.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы нутритивной коррекции после обширных резекций кишечника определяется эпидемиологическими, этиопатогенетическими и регенераторными причинами. Эпидемиологические причины свидетельствуют о том, что современный уровень развития хирургии, анестезиологии, реаниматологии и нутрициологии обеспечивает выживаемость пациентов даже с минимальной остаточной культей кишечника после резекции. Однако метаболическая коррекция последствий таких операций требует значительных усилий в связи с потерей массы тела, снижением концентрации альбумина плазмы крови менее 30 г/л, электролитными нарушениями, органной недостаточностью и пр. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки (СКК), постколэктомического синдрома и последствия сочетанных тонко-толстокишечных резекций.

По статистическим данным, в Великобритании частота СКК составляет 2 случая на 1 млн человек в год, в Испании — 1,8 на 1 млн, в Германии — 2–3 на 100 тыс. [1]. С ростом онкологической патологии в мире и ее хирургическим лечением также увеличивается количество пациентов с резецированным кишечником. Кроме того, расширяются показания к резекциям при тяжелых формах воспалительных заболеваний кишечника. Так, необходимость в резекции кишечника через 5 лет наличия болезни Крона составляет 40% случаев, через 10 лет — 70%, через 20 лет — почти 90% [2]. Диффузный семейный полипоз, вероятность трансформации которого в онкологию составляет 100%, также подлежит оперативному лечению, и зачастую это обширные тонко-толстокишечные резекции [3].

Актуальность изучения этиопатогенетических причин высока, так как метаболический статус при СКК важен для выбора компонентов нутритивной коррекции. Так, в случае удаления всей двенадцатиперстной кишки в организм поступает недостаточное количество железа, кальция, магния, фолиевой кислоты, жирорастворимых витаминов (А, D, E, K), поскольку эти нутриенты всасываются в основном в двенадцатиперстной и начальных отделах тонкой кишки. При удалении подвздошной кишки нарушается всасывание желчных кислот и витамина В₁₂. Если слизистая оболочка подвздошной кишки воспалена или удалена, то соли желчных кислот проникают в толстую кишку и выделяются со стулом, жир хуже всасывается, появляется стеаторея, теряются с калом желчные кислоты, необходимые для усвоения жиров и жирорастворимых витаминов. При вовлеченности в процесс толстой кишки нарушаются микробиотические компоненты обработки рациона, что отражается на энтерогепатической циркуляции.

Особого внимания для выбора тактики нутритивной поддержки заслуживают адаптивные и регенераторные возможности самой кишки. Из существующих видов регенерации (физиологическая, репаративная, патологическая) наибольший интерес после резекции кишечника представляет ее репаративная клеточная форма.

Цель исследования: оценить возможности нутритивной коррекции после обширных резекций кишечника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы пациенты с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией (47 мужчин и 49 женщин). Резекции выполнялись по по-

воду спаечной кишечной непроходимости, мезентериального тромбоза, полипоза кишечника, рака кишечника, болезни Крона, травматической болезни. Всем пациентам для оценки нутритивного статуса применяли параметры известного алиментационно-волического диагноза (АВД) [4]. Оценку метаболических сдвигов проводили по показателям плазмы (общий белок, альбумин, электролиты) и биоимпедансному показателю состава тела. Репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L — продукта, участвующего в лизосомальном окислении, внутриклеточного маркера метаболизма — в сыворотке методом иммуноферментного анализа.

Для обработки данных применен метод сравнительного анализа. Статистическая обработка выполнялась с применением программы Statistica 10. Пороговый уровень статистической значимости выводов составлял величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вследствие СКК у пациентов в оставшейся кишке развиваются процессы, направленные на восстановление функций и коррекцию метаболических нарушений, нутритивных изменений и сдвига адаптивно-репаративных процессов. Попытка организма восстановить утраченные функции основана на механизмах адаптации и частичной клеточной регенерации, а также на восстановлении электрической активности.

Известно, что электромоторная активность кишечника обуславливает его пищеварительно-всасывательные процессы [5, 6]. Однако до настоящего времени сведений о проведении электрического импульса через зону анастомоза после резекции кишки было недостаточно. При регистрации нами электрической активности в этой зоне было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, как бы перескакивает на отделы, лежащие ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных характеристик (табл. 1).

Это обусловлено наличием собственных водителей ритма в кишечнике и поэтому обеспечивает условия, необходимые для восстановления процессов всасывания в доступных пределах, которые тем не менее угнетены из-за отсутствия выпавшего участка кишки и в зависимости от сохранности водителей ритма. При поступлении

Таблица 1. Амплитудно-частотные характеристики электрической активности кишечника после обширной резекции тонкой кишки

Показатель	Кишка выше резекции	Кишка ниже резекции	p
Медленные волны:			
частота, ед/мин	19,3±0,6	20,0±0,5	>0,05
амплитуда, мВ	0,15±0,008	0,12±0,003	>0,05
мощность тонических сокращений	2,895±0,18	2,4±0,13	>0,05
Спайковая активность:			
частота, ед/мин	4,3±0,2	3,3±0,2	>0,05
амплитуда, мВ	0,04±0,002	0,03±0,005	>0,05
мощность фазных сокращений	0,172±0,02	0,099±0,003	>0,05
Пропульсивная активность	16,5±0,9	24±1,5	<0,05

Таблица 2. Частота клинических проявлений последствий сочетанной резекции кишечника, %

Клинические проявления	Менее 4 м тонкой кишки + ПГКЭ (n=66)		Более 4 м тонкой кишки + ПГКЭ (n=26)	
	Менее 2 лет (n=22)	Более 2 лет (n=44)	Менее 2 лет (n=20)	Более 2 лет (n=6)
Боли в различных отделах живота	36,6±7,0	13,6±5,0	10,0±7,0	16,7±15,0
Вздутие и урчание в животе	40,9±11,0	59,1±7,0	50,0±11,0	66,7±19,0
Поливитаминная и минеральная недостаточность	14,0±5,5	16,6±7,2	23,8±8,3	41,7±5,4
Диарея	47,4±3,6	25,0±6,0	28,3±4,0	41,7±12,0
Запор	4,5±4,0	0	5,0±5,0	0
Отеки	4,5±4,0	4,5±3,0	5,0±5,0	13,9±1,8
Снижение трудоспособности	50,1±4,7	50,2±7,3	50,0±9,8	50,1±13,0
Снижение массы тела в течение последнего года	18,1±8,0	4,5±3,0	32,5±8,2	0
Диспепсические явления	10,2±3,5	25,8±6,3	25,0±1,2	16,7±5,3

Примечание. ПГКЭ — правосторонняя гемиколэктомия.

химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и испытывающие поэтому повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку, развиваются адаптивные перестройки эпителиоцитов (подтверждено морфологически). Кроме того, в области анастомоза на расстоянии около 3–4 см в обе стороны от пострезекционного шва возможно развитие процессов клеточной регенерации, дополнительно стимулирующих всасывание на данных участках. В связи с этим у 65–90% пациентов в отдаленном периоде (в зависимости от объема и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление эпителиоцитов и их функций. В сроки от года до 2 лет могли наблюдаться преходящие диспепсические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, а в сроки более 2 лет — незначительные морфологически подтвержденные адаптации, стабилизация массы тела. Данные симптомы коррелировали с размером остаточной культи (табл. 2).

Положительная динамика в отношении метаболического статуса связана с адаптивными и регенераторными возможностями органов, лимитирующих усвоение, их тенденцией к нормализации функционального и морфологического статуса, в том числе клеточных регенераторных процессов.

В других лимитирующих пищеварение и нутритивный статус органах (печень, поджелудочная железа, билиарный тракт) также выявлен ряд дисфункциональных сдвигов, ярко выраженных непосредственно после обширной резекции кишечника, сохраняющихся до 1,5–2 лет с постепенной тенденцией к нормализации. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и правостороннюю гемиколэктомия), в относительно ранние сроки адаптации (до 2 лет) после операции в основном превалировали диффузные изменения печени и поджелудочной железы, а желчнокаменная болезнь встречалась достаточно редко (4,5% случаев). В то же время в более поздние сроки (более 2 лет) после операции имелаась выраженная тенденция к увеличению частоты случаев желчнокаменной и мочекаменной болезни. Описанные изменения функций органов, лимитирующих усвоение питательных веществ, подтверждались при лабораторных исследованиях (табл. 3).

Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус. Так, в нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией в сроки менее 2 лет после операции нуждались 41% больных (по шкале NRS-2002), а в более позднем периоде (свыше 2 лет) — только 7%, что обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы. А в группе с резекцией более 4 м и правосторонней гемиколэктомией число больных, нуждающихся в нутритивной коррекции, было существенно выше (см. рисунок).

На основании полученных данных и анализа традиционных алгоритмов лечения СКК с кишечной недостаточностью нами были предложены модифицированные схемы нутритивной поддержки с учетом степени кишечной недостаточности и функционального резерва лимитирующих усвоение органов. Они включали: а) парентеральную коррекцию белково-энергетического гомеостаза с учетом фракционного резерва (ФР) печени (аминостерил-гепа + омегавен + глюкоза 10%), почек (аминостерил-нефро + омегавен + глюкоза 10%); при сохраненном или частично сохраненном ФР печени — смюфкабивен или кабивен; б) усилители: омега-3 жирные кислоты, аргинин, глутамин; в) дополнительное использование фармаконутриентов в структуре алиментации, в том числе широкого спектра факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы. Для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении.

После комбинированного лечения под прикрытием нутритивной коррекции определенный в сыворотке крови катепсин L в 69% случаев соответствовал целевым значениям, в 25% — имел тенденцию к снижению, а в 6% — оставался повышенным. При нормальном или сниженном уровне катепсина L после лечения отмечалась стабилизация нутритивного статуса. Пациенты с повышенным содержанием катепсина L в 86% случаев имели неблагоприятный прогноз [7].

При биоимпедансометрии состава тела отмечался рост общей и внеклеточной воды, активной мас-

Таблица 3. Клинико-лабораторные параметры у больных в различные периоды после сочетанной резекции кишечника (M±m)

Показатель	Норма	Менее 4 м тонкой кишки + ПГКЭ (n=66)		Более 4 м тонкой кишки + ПГКЭ (n=26)	
		Менее 2 лет (n=22)	Более 2 лет (n=44)	Менее 2 лет (n=20)	Более 2 лет (n=6)
Общий белок, г/л	66,0–87,0	71,5±1,3	70,2±1,3	63,3±2,9	62,9±3,9
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,2±0,8	5,2±0,7	5,3±0,3	4,7±0,3
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	16,1±1,9	17,6±1,7	16,7±2,1	19,2±5,0
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	44,5±6,7	27,9±2,6*	36,4±4,2	46,2±7,0
АЛТ, Ед/л	5,0–34,0	39,5±8,5	26,0±2,9	12,9±6,5	40,3±8,1**
ЩФ, Ед/л	30,0–120,0	129,3±17,7	86,0±9,5***	120,7±10,2	194,5±69,3
ГГТП, Ед/л	7,0–24,0	70,6±27,6	57,1±10,6	41,1±4,2	41,1±13,0
Амилаза, Ед/л	28,0–100,0	86,3±13,2	78,0±1,5	77,7±15,4	114,5±35,9
Холестерин, ммоль/л	1,4–5,2	4,0±0,3	4,4±0,2	3,2±0,2	4,0±0,6
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	140,9±0,7	140,8±0,6	140±1,1	139,8±0,6
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,2±0,1	4,3±0,09	3,74±0,2	3,97±0,2
Кальций, ммоль/л	2,2–2,7	2,4±0,06	2,4±0,03	2,18±0,1	2,17±0,1
Железо, мкмоль/л	10,7–32,2	14,0±1,7	17,3±1,6	10,9±1,6	12,7±3,1
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	104,7±1,2	105,9±0,8	102,4±3,3	109,2±1,0
Креатинин, мкмоль/л	58,0–96,0	76,2±3,1	90,9±8,1	93,0±9,0	75,1±2,7
Мочевина, ммоль/л	2,1–8,2	4,8±0,5	4,2±0,2	4,8±0,6	5,3±0,9
Гемоглобин, г/л	12,0–16,0	12,4±4,1	12,3±5,7	12,1±0,3	10,2±6,9
Эритроциты, 10 ⁹ /мм ³	3,9–4,7	3,9±0,2	4,2±0,2	4,1±0,1	3,2±0,4 [^]
Гематокрит, %	35,0–47,0	37,8±1,5	38,2±1,9	35,4±1,7	31,8±1,7
Лейкоциты, 10 ³ /мм ³	4,0–9,0	5,8±0,4	6,3±0,3	7,6±1,1	5,3±0,9

Примечание. АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — γ-глутамилтранспептидаза, * — $p=0,007$, ** — $p=0,039$, *** — $p=0,021$, [^] $p=0,004$.

сы тела, фазового угла, что говорило о связи катепсина L с метаболической активностью лизосом с последующим распадом клеточных компонентов и снижением синтеза белка. Катепсин L оказался прогностическим фактором негативных восстановительных процессов, позволяющим, по-видимому, определять показания к стимуляции внутриклеточной регенерации, в частности препаратами энтероглюкагона-2 (тедуглютид). По данным литературы [8–10], он способствует восстановлению слизистой кишечника — ворсин, обеспечивающих всасывание, — и участвует в регуляции энергостатуса. Однако регенераторные и адаптивные процессы в трансплантате до настоящего времени продолжают изучаться. Кроме того, 3D-печать кишечника, ставшая доступной в ряде клиник мира (например, в Корнелльском университете), позволяет понять, как развиваются клетки под влиянием движения жидкости и пищи, что весьма важно при оценке возможности препаратов, стимулирующих регенераторные и адаптивные процессы, в частности тедуглютида. Элементы клеточной регенерации позволяют улучшить состояние организма в период его адаптации к новым анатомическим условиям. При невозможности поддерживать гомеостаз консервативным

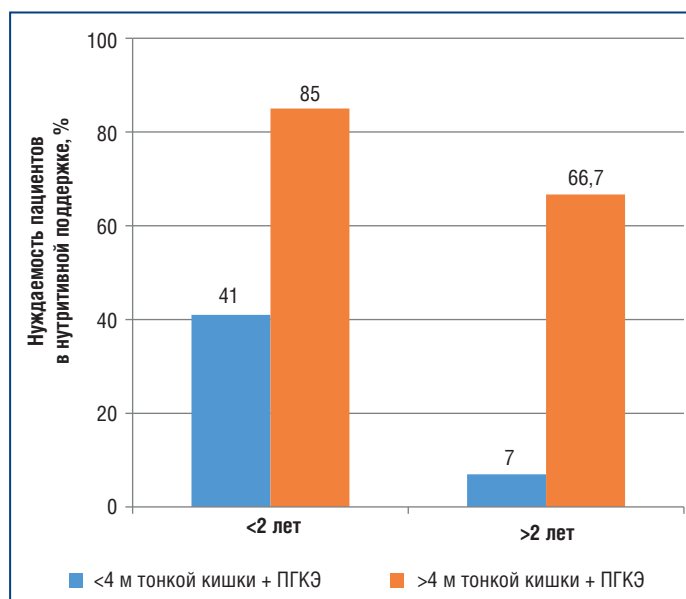


Рисунок. Нуждаемость пациентов в нутритивной поддержке в зависимости от объема резекции и срока после операции

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения минерально-растительного комплекса Ротапрост в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом

Профессор А.С. Аль-Шукри, А.В. Максимова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: внимание урологов к хроническому простатиту не снижается на протяжении последних лет. Многогранность патогенеза этого заболевания требует комплексного подхода к диагностике и лечению.

Цель исследования: оценить эффективность минерально-растительного комплекса Ротапрост в комплексной терапии хронического бактериального (ХБП) и абактериального (ХАП) простатита.

Материал и методы: в одноцентровое проспективное исследование включено 60 мужчин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 38,2 года) с верифицированным диагнозом ХБП и патозооспермией (группа I), а также 72 мужчины в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 41,5 года) с диагнозом «ХАП / синдром хронической тазовой боли» и патозооспермией (группа II). Во всех случаях диагноз был установлен впервые. В зависимости от получаемой терапии пациенты были разделены на 4 подгруппы: в подгруппах IA и IIA пациенты получали стандартную терапию (ципрофлоксацин и ректальные суппозитории с регуляторными пептидами соответственно), дополненную приемом минерально-растительного комплекса Ротапрост, в подгруппах IB и IIB — только стандартную терапию. Продолжительность курса лечения — 4 нед. Все мужчины заполняли опросники NIH-CPSI, I-PSS, QoL и МИЭФ-5. Кроме того, выполняли спермограмму, ROS-тест и MAR-тест, УЗИ с доплерографией сосудов предстательной железы, урофлоуметрию для определения максимальной объемной скорости мочеиспускания. Исследования проводили на этапе включения в исследование и через 4 нед. после начала терапии.

Результаты исследования: по всем изученным показателям в подгруппах комплексного лечения отмечена статистически значимая положительная динамика при сравнении с показателями как до лечения, так и в соответствующих подгруппах монотерапии.

Заключение: комплексная терапия пациентов с впервые установленным диагнозом ХБП и ХАП с использованием минерально-растительного комплекса Ротапрост обеспечивает более выраженный эффект по сравнению с монотерапией. При этом уменьшение выраженности симптомов заболевания способствует повышению качества жизни мужчин с хроническим простатитом.

Ключевые слова: хронический простатит, антиспермальные антитела, оксидативный стресс, урофлоуметрия, качество жизни.

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Максимова А.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения минерально-растительного комплекса Ротапрост в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом. РМЖ. 2022;7:22–27.

ABSTRACT

Comparative evaluation concerning the efficacy and safety of the use of mineral-vegetable complex Rotaprost in comprehensive therapy for patients with chronic bacterial and abacterial prostatitis

A.S. Al-Shukri, A.V. Maximova

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Background: at present, the attention of urologists to chronic prostatitis is kept up without any reduction. The complexity of this disease pathogenesis requires an integrated approach to diagnosis and treatment.

Aim: to evaluate the efficacy of the mineral-vegetable complex in the comprehensive therapy of chronic bacterial (CBP) and abacterial (CAP) prostatitis.

Patients and Methods: a single-center prospective study included 60 male patients aged 20 to 55 years (mean age 38.2 years) with a confirmed diagnosis of CBP and pathozoospermia (group I), as well as 72 male patients aged 20 to 55 years (mean age 41.5 years) with a diagnosis of CAP / chronic pelvic pain syndrome and pathozoospermia (group II). In all cases, the diagnosis was established for the first time. Depending on the received therapy, the patients were divided into 4 subgroups: in subgroups IA and IIA, patients received standard therapy (ciprofloxacin and rectal suppositories with regulatory peptides, respectively), supplemented with the intake of a mineral-vegetable complex Rotaprost; in subgroups IB and IIB — only standard therapy. The course duration of treatment was 4 weeks. All patients filled in NIH-CPSI, I-PSS, QoL and IIEF-5 questionnaires. Besides, spermogram, ROS-test and MAR-test, Doppler ultrasound of prostate vessels, and uroflowmetry were performed to determine the peak urine flow rate. The studies were conducted at the stage of inclusion and 4 weeks after the therapy initiation.

Results: statistically significant positive dynamics was noted for all the studied indicators in the subgroups of complex treatment versus the indicators both before treatment and in the corresponding subgroups of monotherapy.

Conclusion: complex therapy of patients with newly diagnosed CBP and CAP using a mineral-vegetable complex provides a more significant effect versus the monotherapy. At the same time, a decrease in the severity of the disease symptoms contributes to improving the life quality of male patients with CP.

Keywords: chronic prostatitis, antisperm antibodies, oxidative stress, uroflowmetry, life quality.

For citation: Al-Shukri A.S., Maximova A.V. Comparative evaluation concerning the efficacy and safety of the use of mineral-vegetable complex Rotaprost in comprehensive therapy for patients with chronic bacterial and abacterial prostatitis. *RMJ*. 2022;7:22–27.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) является одним из самых дискуссионных вопросов в урологии на протяжении последних десятилетий, что во многом объясняет научный интерес среди специалистов и большое количество исследований, направленных на понимание этиологии, распространенности, диагностики и лечения данного заболевания. Впервые в 1800 г. Venfield определил простатит как нозологическую единицу, а в 1815 г. Legngue опубликовал свои наблюдения за воспалительным процессом в предстательной железе (ПЖ) [1]. Однако до сих пор у специалистов нет четкого понимания механизмов развития данного заболевания.

В 2002 г. профессор О.Б. Лоран дал следующее определение ХП: «Хронический простатит — заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризуется поражением как паренхиматозной, так и интерстициальной ткани предстательной железы» [2]. В современной урологии под ХП понимают присутствие боли в области малого таза и/или промежности, органах мочеполовой системы в течение по крайней мере 3 мес., а также наличие (отсутствие) обструктивной или ирритативной симптоматики мочеиспускания, положительный (отрицательный) результат бактериологического исследования. ХП рассматривается как мультифакторное полиэтиологическое заболевание ПЖ [3].

Данные мировой литературы свидетельствуют о неуклонном росте распространенности заболевания в мужской популяции. Так, по результатам статистического анализа Национального института здоровья США (National Institutes of Health (NIH)), по количеству обращений к урологу ХП занимает 5-е место в списке основных диагнозов. Среди специалистов общепринятой является классификация простатита, предложенная в 1995 г. Американским национальным институтом здоровья США и Национальным институтом диабета, пищеварения и болезни почек (NIDDK), согласно которой выделяют острый бактериальный простатит (категория I), хронический бактериальный простатит (ХБП) (категория II), ХП / синдром хронической тазовой боли (категория III), который может быть воспалительным (категория III A) или невоспалительным (категория B), асимптоматическое воспаление ПЖ (категория IV) [4].

Установлено, что около 35% мужчин в мире в возрасте 20–40 лет страдают ХП. На долю ХБП приходится примерно 10% от общей заболеваемости ХП, и в 90% случаев фигурирует диагноз ХАП [5, 6]. При этом многие специалисты объясняют выраженное преобладание ХАП в структуре ХП трудностями лабораторной диагностики, а также трансформацией микроорганизмов в L-формы на фоне курсов антибактериальной терапии, что обуславливает отсутствие их роста на стандартных средах. Однако за статистическими показателями стоят люди, испытывающие серьезный физический и душевный дискомфорт, который выступает триггером психологических проблем, а также оказывает негативное влияние на межличностные взаимоотношения

в социуме. Доказано, что у 95% мужчин с ХП в течение 3 лет развивается депрессивное расстройство [7].

За последние годы установлено, что воспалительный процесс является одним из звеньев патогенеза гиперплазии ПЖ, чем объясняется частая встречаемость ХП у мужчин пожилого возраста на фоне доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) [8]. Воспаление сопровождается высвобождением цитокинов тканью органа, что приводит к состоянию относительной гипоксии, возникающей в результате увеличения потребности пролиферирующих клеток в кислороде, что в свою очередь оказывает повреждающее воздействие на ткань. Ее последующее восстановление может приводить к развитию узлов аденомы простаты и пролиферативной воспалительной атрофии [9].

Помимо этого, в многочисленных работах по изучению влияния ХБА и ХАП на репродуктивную функцию мужчин установлено, что воспалительный процесс приводит к снижению объема семенной жидкости, уменьшению числа прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов, увеличению количества антиспермальных антител [10–12]. Все это подтверждает необходимость детального изучения данной патологии и разработки современных алгоритмов диагностики и лечения.

Как уже было сказано, патогенез хронического воспаления ПЖ окончательно не изучен, и относительно этого в настоящее время существуют различные теории. Немаловажную роль в развитии как бактериального, так и абактериального простатита играет рефлюкс мочи в ответ на повышенное внутривезикулярное давление. Попадание мочи в выводные протоки ПЖ во время мочеиспускания при недостаточном расслаблении шейки мочевого пузыря вызывает турбулентность тока мочи в уретре, что и приводит к рефлюксу мочи в выводные протоки ПЖ и развитию асептического воспаления [13]. В случае, когда в моче присутствуют бактерии, происходит диссеминация микроорганизмов в ПЖ. Помимо этого, нарушение микроциркуляции в ПЖ вследствие венозного застоя в органах малого таза, а также застой секрета ПЖ в ацинусах при малоподвижном образе жизни и нерегулярных половых актах способствуют присоединению условно-патогенной микрофлоры и развитию бактериального простатита [14]. В большинстве случаев возбудителями ХБП являются грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и др. Труднее диагностируются такие возбудители, как *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycobacterium tuberculosis*. Развитие простатита может быть обусловлено и наличием вируса — цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека [15–17].

В случае ХАП в качестве эмпирической терапии преимущественно используются фторхинолоны с длительностью приема от 2 до 4 нед. При этом многие специалисты не разделяют подхода к назначению длительной антибактериальной терапии ввиду роста резистентности микроорганизмов, несущей глобальную угрозу человечеству [18, 19].

Широкое применение в симптоматической терапии ХП нашли α -адреноблокаторы (α -АБ). Зарубежные и отечественные исследования доказали, что использование α -АБ у пациентов с расстройством мочеиспускания на фоне ХП эффективно в купировании нежелательных симптомов у мужчин, так как блокирование адrenoцеллюлярных рецепторов ПЖ, шейки мочевого пузыря и задней уретры восстанавливает координированную работу детрузора и способствует снижению рефлюкса в выводные протоки ПЖ [20]. Для купирования болевого синдрома при простатите широко используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), оказывающие анальгезирующее и противовоспалительное действие. НПВС являются неспецифическими ингибиторами ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что обуславливает периферический обезболивающий эффект [21].

При ХП патогенетически обосновано назначение препаратов на основе регуляторных пептидов с целью нормализации секреторной функции эпителиальных клеток, улучшения кровообращения в ПЖ (за счет антиагрегантной активности), а также уменьшения отека и лейкоцитарной инфильтрации [22]. Так как при ХП снижается экскреторная функция ПЖ, включая снижение секреции лимонной кислоты, α -глюкозидазы, фруктозы и цинка, которые играют важную роль в активности ферментов ПЖ и подвижности сперматозоидов, то обоснованным является комплексное лечение, включающее не только вышеперечисленные группы лекарственных препаратов, но и применение минерально-растительных средств [23].

Цель исследования: оценить эффективность минерально-растительного комплекса Ротапрост в комплексной терапии ХБП и ХАП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее проспективное клиническое исследование включено 60 мужчин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 38,2 года) с верифицированным диагнозом ХБП, вызванного *E. coli*, и патозооспермией (группа I), а также 72 мужчины в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 41,5 года) с диагнозом «ХАП / синдром хронической тазовой боли» и патозооспермией (группа II). Диагноз у всех пациентов установлен впервые. Все больные проходили обследование и получали лечение амбулаторно в клинко-диагностическом центре ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Критерии включения в исследование: возраст ≥ 20 лет, наличие жалоб на расстройства мочеиспускания, уровень ПСА в сыворотке крови не более 4,0 нг/мл (средний уровень 2,1 нг/мл), объем ПЖ по данным трансректального УЗИ (ТРУЗИ) не более 60 см³, максимальная объемная скорость мочеиспускания (Q_{max}) более 6 мл/с при объеме мочеиспускания не менее 120 мл, объем остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря не более 50 мл. Информированное согласие было подписано всеми участниками исследования. Было получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Критерии невключения: нейрогенный характер нарушения мочеиспускания, установленный диагноз опухоли мочевыводящей системы, подозрение на наличие рака ПЖ, обострение инфекций мочевыводящих путей, сопутствующие заболевания, делающие невозможными визиты для оценки состояния.

На первом визите нами был проведен сбор жалоб и анамнеза, а также физикальный осмотр пациентов с целью выявления патологий органов мочевыделительной системы. Все мужчины заполнили опросники NIH-CPSI, I-PSS, QoL и МИЭФ-5. Выполнен клинический минимум: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Дополнительно определяли концентрацию ПСА в сыворотке крови. Помимо этого, проводили оценку параметров эякулята (спермограмма), оценку оксидативного стресса сперматозоидов (ROS-тест) и MAR-тест с целью выявления антиспермальных антител. Инструментальная диагностика включала ТРУЗИ ПЖ (исследование проводилось на аппарате Siemens ACUSON S2000) и мочевого пузыря с определением уровня остаточной мочи, урофлоуметрию, а также исследование органов мошонки для исключения органической патологии.

Далее, используя автоматизированный генератор случайных чисел, пациенты группы I были разделены на 2 подгруппы: в подгруппе IA (n=30, средний возраст 38,5 \pm 1,5 года) пациенты получали антимикробную терапию ципрофлоксацином по 500 мг 2 р/сут и минерально-растительный комплекс Ротапрост по 1 капсуле 2 р/сут на протяжении 4 нед.; пациентам подгруппы IB (n=30, средний возраст 34,3 \pm 1,4 года) была назначена монотерапия ципрофлоксацином в течение 4 нед. Пациенты группы II также случайным образом были разделены на 2 подгруппы: в подгруппе IIA (n=36, средний возраст 39,1 \pm 0,7 года) в течение 4 нед. применяли регуляторные пептиды в виде ректальных суппозиторий (50 мг) на ночь совместно с минерально-растительным комплексом Ротапрост; в подгруппе IIB (n=36, средний возраст 36,2 \pm 1,8 года) были назначены только ректальные суппозитории регуляторных пептидов сроком на 4 нед.

Контрольное обследование пациентов проводили через 4 нед. после начала лечения. Все полученные данные вносились в специальную исследовательскую карту.

Расчет и статистический анализ результатов исследования проводили при помощи программы Statistica 10.0. Количественные переменные описывали следующими статистическими показателями: число валидных случаев, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (σ). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Так как выборочные распределения были согласованы с нормальным, то использовали методы параметрической статистики. Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После 4 нед. терапии по данным опросников в группах ХБП и ХАП получены следующие результаты (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что положительная динамика по данным опросников наблюдалась во всех исследуемых группах, однако в группах комбинированной терапии в большинстве случаев отмечен более выраженный положительный эффект.

Как показала результаты анализа эякулята, во всех подгруппах лечение сопровождалось изменениями показателей, свидетельствующими об уменьшении выраженности

Таблица 1. Показатели (в баллах), полученные до и после проведенной терапии в исследуемых подгруппах

Показатель	До лечения				После лечения			
	IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
NIH-CPSI	20,3±1,3	19,9±1,6	22,4±1,2	18,1±2,1	14,8±1,4 [*] (-27,09%)	15,1±1,1 [*] (-24,12%)	17,2±1,3 ^{***} (-23,21%)	15,4±1,8 [*] (-14,92%)
I-PSS	14,6±1,5	15,1±1,7	13,9±1,1	15,5±1,6	6,9±1,6 ^{***} (-52,74%)	8,7±1,3 [*] (-42,38%)	7,4±2,2 ^{***} (-46,76%)	9,6±1,4 [*] (-38,06%)
QoI	3,8±0,2	4,2±0,1	2,7±0,3	3,2±0,1	2,7±0,1 ^{***} (-28,95%)	3,8±0,2 [*] (-9,52%)	2,5±0,1 ^{***} (-8%)	3,1±0,3 (-3,23%)
МИЭФ-5	18,4±2,3	19,7±1,2	18,8±2,3	18,3±1,1	23,6±1,3 ^{***} (+22,03%)	21,9±1,3 [*] (+10,05%)	23,1±1,7 ^{***} (+18,61%)	21,8±1,6 [*] (+16,06%)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистическая значимость различий ($p < 0,05$): ^{*} — по сравнению со значениями до лечения, ^{**} — при сравнении соответствующих подгрупп комбинированной терапии (IA, IIA) и монотерапии (IB, IIB).

Таблица 2. Показатели эякулята до и после лечения во всех исследуемых подгруппах

Показатель	До лечения				После лечения			
	IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
Объем эякулята, мл	3,5±0,2	3,2±0,3	3,6±0,2	3,7±0,1	3,7±0,4 ^{***} (+5,71%)	2,9±0,3 [*] (-9,38%)	4,1±0,2 ^{***} (+12,2%)	4,0±0,4 [*] (+7,5%)
pH	7,13±0,30	7,24±0,61	8,61±0,31	7,14±0,12	7,38±0,27 (+3,51%)	7,06±0,11 (-2,49%)	7,24±0,36 [*] (-15,91%)	7,17±0,61 (+0,42%)
Вязкость, см	2,23±0,11	2,19±0,23	1,96±0,17	1,84±0,13	1,76±0,29 [*] (-26,7%)	1,87±0,14 [*] (-14,61%)	1,74±0,22 [*] (-11,22%)	1,83±0,11 (-0,54%)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /мл	22,1±2,1	24,3±1,8	3,2±1,3	4,6±0,2	3,3±0,8 ^{***} (-85,07%)	4,1±0,9 [*] (-83,13%)	1,3±0,2 ^{***} (-59,38%)	3,1±0,6 [*] (-32,61%)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	52,27±3,55	48,14±4,23	35,21±3,92	41,60±2,76	54,38±3,21 (+3,88%)	46,27±3,15 (-3,88%)	42,34±2,96 [*] (+16,84%)	42,54±2,43 (+2,21%)
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	57,46±1,98	58,48±1,25	59,55±2,34	54,44±1,36	68,90±1,21 ^{***} (+16,6%)	62,06±1,77 [*] (+5,77%)	66,10±1,05 ^{***} (+9,91%)	57,46±1,41 [*] (+5,26%)
Непрогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	12,08±2,21	14,13±1,06	10,48±2,32	13,41±1,76	8,63±1,09 ^{***} (-39,98%)	12,33±1,26 [*] (-12,74%)	9,07±1,64 ^{***} (-13,45%)	14,73±1,24 [*] (+8,96%)
Неподвижные сперматозоиды, %	30,46±1,71	27,39±2,37	29,97±1,33	32,15±1,63	22,47±1,32 ^{***} (-26,23%)	25,61±1,14 [*] (-6,5%)	24,83±2,62 ^{***} (-17,15%)	27,81±1,07 [*] (-13,5%)
Морфологически нормальные (по Крюгеру), %	5,6±1,22	5,9±0,64	4,8±0,36	6,4±1,72	6,6±1,49 ^{***} (+15,15%)	5,6±0,83 [*] (-5,08%)	5,1±0,16 ^{***} (+5,88%)	6,9±1,34 [*] (+7,25%)

Таблица 3. Результаты MAR-теста и ROS-теста до и после лечения в исследуемых группах

Показатель	До лечения				После лечения			
	IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
MAR, %	20,4±2,3	19,6±2,1	19,4±1,8	21,1±1,2	11,7±2,1 ^{***} (-42,65%)	13,3±1,7 [*] (-32,14%)	10,3±2,4 ^{***} (-46,91%)	15,8±2,3 [*] (-25,12%)
ROS, ×10 ⁶ RLU/c	21,50±1,31	19,44±1,38	20,45±1,91	18,72±1,43	12,71±1,64 ^{***} (-40,88%)	13,95±2,0 [*] (-28,24%)	9,86±1,20 ^{***} (-51,78%)	14,32±1,6 [*] (-23,5%)

воспаления (табл. 2). Характерно, что положительные изменения в большей степени коснулись пациентов с ХБП, а динамика в подгруппах комплексной терапии как в группе ХБП, так и в группе ХАП была более выраженной, чем в подгруппах монотерапии.

Подтверждением положительного влияния терапии на состояние ПЖ стало существенное улучшение показателей количества антиспермальных антител и оксидативно-

го стресса сперматозоидов, которое, как и для остальных параметров, было более выраженным в подгруппах комплексной терапии (табл. 3).

Во всех группах отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика показателей уррофлоуметрии. Так, в группе IA значение Q_{\max} увеличилось с $9,2 \pm 1,2$ мл/с до $15,5 \pm 1,3$ мл/с, что составляет 40,65%, в группе IB — с $8,4 \pm 0,8$ мл/с до $13,8 \pm 1,6$ мл/с (39,13%),

Таблица 4. Показатели кровотока в ПЖ до и после лечения в исследуемых группах

Показатель	До лечения				После лечения			
	IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях, см/с	9,25±0,44	8,72±0,35	8,61±0,24	9,76±0,15	13,72±0,35 ^{***} (+32,58%)	11,91±0,14 [*] (+26,78%)	12,18±0,26 ^{***} (+29,31%)	11,33±0,42 [*] (+13,86%)
Линейная скорость кровотока в венах, см/с	3,76±0,18	3,27±0,41	3,29±0,12	3,14±0,19	5,11±0,17 ^{***} (+26,42%)	4,76±0,19 [*] (+31,3%)	4,94±0,15 ^{***} (+33,4%)	4,05±0,11 [*] (+22,47%)
Средняя линейная скорость кровотока, см/с	6,43±0,36	6,19±0,25	7,12±0,14	6,84±0,18	9,75±0,32 ^{***} (+34,05%)	8,41±0,24 [*] (+26,4%)	9,86±0,18 ^{***} (+27,79%)	8,23±0,14 [*] (+16,89%)
Индекс резистентности, усл. ед.	0,75±0,03	0,83±0,04	0,72±0,06	0,71±0,02	3,3±0,8 ^{***} (+77,27%)	4,1±0,9 [*] (+79,76%)	1,3±0,2 ^{***} (+44,62%)	3,1±0,6 [*] (+77,1%)
Плотность сосудистого сплетения, сосуд/см ²	1,27±0,18	1,14±0,06	1,21±0,12	1,08±0,08	2,29±0,04 ^{***} (+44,54%)	1,97±0,05 [*] (+42,13%)	2,18±0,16 ^{***} (+44,5%)	1,54±0,13 [*] (+29,87%)
Объемный кровоток, л/мин	0,017±0,004	0,013±0,002	0,018±0,005	0,014±0,003	0,039±0,012 ^{***} (+56,41%)	0,027±0,008 [*] (+51,85%)	0,036±0,013 ^{***} (+50%)	0,031±0,001 [*] (+29,87%)

в группе IIA — с 8,7±0,9 мл/с до 10,3±1,1 мл/с (15,53%), в группе IIB — с 10,4±1,5 мл/с до 12,2±1,8 мл/с (14,75%).

Результаты УЗИ с доплерографией свидетельствовали о более выраженном положительном влиянии комплексной терапии на показатели гемодинамики ПЖ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2017 г. R.A. Condorelli et al. [24] провели метаанализ 27 исследований влияния ХП на параметры эякулята и пришли к заключению, что ХБП ассоциируется со снижением концентрации сперматозоидов, оказывает негативное влияние на их жизнеспособность и прогрессивную подвижность [25]. При этом ХАП также был связан с уменьшением объема эякулята, снижением концентрации сперматозоидов, уменьшением числа подвижных форм. Помимо этого, у мужчин с данной патологией изменялась морфология сперматозоидов и увеличивалось число антиспермальных антител в эякуляте. Однако изменения при ХП затрагивают не только параметры эякулята. Так, в многочисленных отечественных и зарубежных работах сообщается о нарушении микроциркуляции в ПЖ на фоне ХП, что приводит к отеку органа, развитию болевого синдрома и нарушению акта мочеиспускания из-за раздражения α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря [20, 26]. Следовательно, лечение больных ХП должно быть комплексным и направленным на все звенья патогенеза, оно должно повышать сосудистый тонус, способствовать дренированию ацинусов, оказывать противовоспалительное действие и восполнять дефицит макроэлементов.

Полученные нами данные наглядно демонстрируют положительную динамику во всех подгруппах по валидированным опросникам, результатам оценки спермограммы, оценки оксидативного стресса сперматозоидов и выявления антиспермальных антител, а также по показателям Q_{max} и кровотока в ПЖ. При этом у пациентов, получавших комбинированную терапию, получены более значимые положительные результаты. По нашему мнению, добавление к стандартной терапии ХП минерально-растительного комплекса Ротапрост привело к максимальному эффекту, так как препарат обладает уникальным сочетанием элементов,

необходимых для нормального функционирования ПЖ. В состав комплекса входят такие компоненты, как сухой экстракт плодов карликовой пальмы (*Serenoa repens*), сухой экстракт семян тыквы (*Cucurbita moschata*), экстракт корня крапивы (*Urtica dioica*), а также селен и цинк.

На сегодняшний день экстракт плодов *Serenoa repens* является одним из самых изученных растительных экстрактов с доказанной эффективностью, применяемых в медицине, который включен в клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов в 2021 г. Экстракт плодов карликовой пальмы обладает комплексным механизмом действия и оказывает антиандрогенный, антипролиферативный, противовоспалительный и противоотечный эффекты за счет ингибирования ферментов арахидонового каскада в клетках, таких как фосфолипаза А2, циклооксигеназа и липооксигеназа [26, 27]. K. Zang et al. [28] опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования, в котором принимали участие 226 мужчин с ХП. В группе получавших экстракт плодов *Serenoa repens* отмечено улучшение балльной оценки по шкале NIH-CPSI на 73,0%.

Учеными было установлено, что семена тыквы оказывают противовоспалительный, антиандрогенный эффекты и уменьшают выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания. В работе W. Vahlensieck et al. [29] по изучению эффективности семян тыквы у мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне ДГПЖ сообщается о клинически значимом облегчении симптомов по шкалам I-PSS и QoL, увеличении Q_{max} по результатам урофлоуметрии. При этом растительные препараты на основе семян тыквы показали высокий профиль безопасности и переносимости [29, 30].

Экстракт корней крапивы доказал частичное ингибирующее действие на белок 5-липооксигеназу, который является ферментом метаболизма арахидоновой кислоты, тем самым оказывая противовоспалительное действие. M.N. Xanthoroulou et al. [31], изучая действие экстракта листьев и корней крапивы, установили, что противовоспалительный эффект растения во многом объясняется ингибированием универсального фактора транскрипции NF- κ B,

контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Важно помнить, что сбалансированное течение всех физиологических процессов в ПЖ невозможно без определенного количества микроэлементов, изменение в содержании которых часто наблюдается при воспалении. Так, воспаление ПЖ влияет на накопление цинка и приводит к грубым изменениям фертильности мужчины [32]. При снижении количества цинка ДНК сперматозоидов становится уязвимой для факторов фрагментации. Помимо этого, цинк является активным ингибитором калликреинов, влияя на вязкость спермы, участвует в стабилизации хроматина сперматозоидов и необходим для поддержания антибактериальной активности семенной плазмы [33].

Селен обладает протективным действием по отношению к агрессивным свободным радикалам (O_2^- , H_2O_2 , HO^*), так как является компонентом каталитического центра глутатионпероксидазы, обеспечивающей инактивацию активных форм кислорода (АФК). Дефицит селена в организме ассоциирован с риском развития мужского бесплодия, обусловленным снижением активности глутатионпероксидазы. Селен обладает выраженными защитными свойствами по отношению к сперматозоидам и влияет на их подвижность [34–36].

В 2022 г. О.Б. Жуков и соавт. [37], изучая эффективность минерально-растительного комплекса Ротапрост, пришли к заключению, что препарат позволяет скорректировать умеренную патозооспермию и показатели нарушенного мочеиспускания у больных с синдромом хро-

нической тазовой боли IIIb и у мужчин с ДГПЖ I стадии. Это обусловлено комплексным воздействием современных многокомпонентных растительно-минеральных препаратов на основные патофизиологические клеточные механизмы возрастных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия пациентов с ХП должна включать патогенетически обоснованные компоненты, действие которых направлено на восстановление нормальной функции ПЖ, снижение выраженности болевого синдрома. Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности применения минерально-растительного комплекса Ротапрост у пациентов с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом в составе комплексного лечения, а также коррелируют с данными мировых исследований. В ходе исследования показано, что он корректирует умеренную патозооспермию, уменьшает выраженность воспаления и способствует снижению выраженности нежелательных симптомов, улучшая качество жизни мужчин с ХП. ▲

Литература

1. Камалов А.А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита. РМЖ. 2004;7:492. [Kamalov A.A., Dorofeyev S.D. Modern views on the problem of chronic prostatitis. RMJ. 2004;7:492 (in Russ.).]
2. Горилловский Л.М., Доброхотов М.М. Хронический простатит. Медицинский совет. 2010;7:8:72–77. [Gorilovskiy L.M., Dobrokhotoy M.M. Chronic prostatitis. Medical council. 2010;7–8:72–77 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



РОТАПРОСТ

ПРОСТО БЫТЬ АКТИВНЫМ

При заболеваниях
предстательной железы
и мужском бесплодии



Экстракт плодов карликовой пальмы 80 мг; Экстракт корней крапивы 150 мг;
Экстракт семян тыквы 200 мг; Селен 22,5 мкг и Цинк 0,105 м

 Asfarma

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек

Член-корр. РАН Л.А. Балыкова¹, к.м.н. Г.А. Байбурина²,
д.б.н. Т.В. Тарасова¹, д.м.н. Л.М. Мосина¹, к.м.н. А.Г. Стачук³, Д.А. Хайдар³,
Д.Э. Байбурина², Н.В. Карасева³, Р.С. Тарасов¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

³ФГАУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: внезапное нарушение притока крови к почке вызывает ишемическое повреждение органа. Такие изменения кровотока могут возникать при нарушении системного кровотока. При устранении ишемии и восстановлении кровотока в почке восстанавливается реперфузия. В этот период происходит неспецифическая перестройка физиологических и биохимических процессов как в самом органе, так и в организме в целом. Восстановление почки происходит под действием кортикостероидных гормонов.

Цель исследования: выявить влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек.

Материал и методы: в исследование было включено 80 самцов белых крыс. Все животные были разделены на две группы: основную (n=70; по 10 крыс на каждый этап наблюдения) и группу контроля (n=10). В основной группе наблюдения создавали модель системной ишемии-реперфузии. У всех животных определяли уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов в сыворотке крови. Также исследовали количество глюко- и минералокортикоидных рецепторов в почках. Мониторинг за животными осуществлялся на 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 35-е сутки.

Результаты исследования: в первые сутки наблюдения у животных основной группы был резкий скачок содержания глюко- и минералокортикоидов в сыворотке крови в ответ на системное повреждение почек. К 3-му дню уровень этих гормонов резко падал и на протяжении 30 дней не восстанавливался до исходных значений. Количество рецепторов к этим гормонам в почке было самое низкое также на 3-й день (p<0,05). Динамика восстановления уровня рецепторов к кортикостероидам была в 3 раза быстрее по сравнению с рецепторами к минералокортикоидам.

Заключение: после остановки системного кровообращения возникает ишемия-реперфузия почки с резким выбросом глюко- и минералокортикоидов. Уровень кортикостероидных рецепторов в почках крыс приближается к исходным значениям ближе к 30-му дню и обусловлен сроками восстановления после ишемически-реперфузионного повреждения, что обеспечивает устойчивость особи к гипоксии.

Ключевые слова: кортикостероиды, глюкокортикоидные рецепторы, минералокортикоидные рецепторы, ишемия-реперфузия, повреждение почки.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Байбурина Г.А., Тарасова Т.В. и др. Влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек. *PMЖ.* 2022;7:28–31.

ABSTRACT

The effect of systemic ischemia-reperfusion injury on the level of gluco- and mineralocorticoid receptors of the kidneys

L.A. Balykova¹, G.A. Bayburina², T.V. Tarasova¹, L.M. Mosina¹, A.G. Stachuk³, D.A. Khaidar³, D.E. Bayburina², N.V. Karaseva³, R.S. Tarasov¹

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk

²Bashkir State Medical University, Ufa

³Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Background: sudden blood flow disturbance through the renal artery causes ischemic organ damage. Such changes in blood flow can occur when the systemic blood supply is disrupted. During the ischemia elimination and restoration of renal blood flow, reperfusion is restored. Upon this period, there is a nonspecific alteration of physiological and biochemical processes both in the organ itself and in the body as a whole. The kidney is restored under the action of corticosteroid hormones.

Aim: to identify the effect of systemic ischemia-reperfusion injury on the level of gluco- and mineralocorticoid receptors of the kidneys.

Materials and Methods: 80 male white rats were included in the study. All animals were divided into two groups: the main group (n=70; 10 rats for each follow-up stage) and the control group (n=10). In the main study group, we created a model of systemic ischemia-reperfusion injury. In all animals, we determined the level of serum glucocorticoids and mineralocorticoids. We also examined the number of gluco- and mineralocorticoid receptors in the kidneys. Follow-up of animals was conducted on 1, 3, 5, 7, 14, 21 and 35 days.

Results: on the first day of follow-up, the main group had a sharp jump in the content of serum gluco- and mineralocorticoids in response to systemic kidney disease. By the third day, the level of these hormones dropped sharply and did not recover to its baseline values for 30 days. The number of receptors for these hormones in the kidney was the lowest also on the third day (p<0.05). The tendency of corticosteroid receptor recovery was 3 times faster versus mineralocorticoid receptors.

Conclusion: *ischemia-reperfusion injury of the kidney occurs with a sharp release of gluco- and mineralocorticoids after the systemic circulation stops. The level of corticosteroid receptors in the kidneys of rats approaches the baseline values closer to the 30th day and is due to the recovery time after ischemia-reperfusion injury, which ensures the tolerance of the subject to hypoxia.*

Keywords: *corticosteroids, glucocorticoid receptors, mineralocorticoid receptors, ischemia-reperfusion injury, kidney disease.*

For citation: *Balykova L.A., Bayburina G.A., Tarasova T.V. et al. The effect of systemic ischemia-reperfusion injury on the level of gluco- and mineralocorticoid receptors of the kidneys. RMJ. 2022;7:28–31.*

ВВЕДЕНИЕ

Почка — это орган, который очень чувствителен к нарушениям гемодинамики и ишемии [1]. Ишемия-реперфузия почки связана с высокой заболеваемостью и смертностью, причем эффективные методы лечения этого состояния отсутствуют. Ишемически-реперфузионное повреждение почек обусловлено двумя ключевыми факторами: внезапным затруднением притока крови к органу (ишемия) и восстановлением кровотока (реперфузия), которое не всегда приводит к полной регенерации тканей органа [2]. Ишемия-реперфузия почки в половине случаев является причиной возникновения острой почечной недостаточности. Работа зарубежных исследователей [3] показала, что ишемия-реперфузия почки также может быть фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП).

Ишемия-реперфузия почки может возникнуть на фоне системных нарушений (кровопотеря, сужение сосудов, токсические повреждения, изменение артериального давления и т. д.) [4], а также при медицинских вмешательствах (трансплантация почки, аортальное шунтирование) [5]. Комплекс защитно-компенсаторных реакций, возникающих в результате экстремальной гипоксии, в первую очередь включает активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Известно, что под действием кортикостероидных гормонов при стрессе любой этиологии происходит неспецифическая перестройка физиологических и метаболических процессов, необходимая для обеспечения согласованного функционирования всех систем организма и приспособления к патогенному фактору [6]. Также на фоне гипоксии тканей возникает оксидативный стресс, который способствует вторичному повреждению клеток [7–10]. Поэтому патологические процессы, возникающие в почке при ишемии-реперфузии, заключаются в нарушении почечной гемодинамики, повреждении канальцев нефрона, воспалительном процессе, активирующем пути пролиферации и гибели клеток [11].

В каскаде ответной реакции на ишемически-реперфузионное повреждение почек в основном страдает микроциркуляторное русло. В отличие от эпителиальных клеток канальцев нефрона, эндотелиальные клетки сосудистого клубочка обладают плохой способностью к репарации, что приводит к стойкому снижению плотности сосудов на 30–50% после ишемии-реперфузии. Считается, что снижение плотности сосудов в почке способствует гипоксии, ухудшает реабсорбцию натрия, что приводит к развитию ХБП и гипертонии [12].

При нарушении системного кровоснабжения эффекты кортикостероидных гормонов могут быть существенно искажены из-за изменения чувствительности рецепторов тканей-мишеней и расстройства процессов биотрансформации гормонов, что может вызвать серьезные дезадаптивные последствия [13]. Поэтому изучение реакции устойчивости к гипоксии после ишемически-реперфузионных нарушений является актуальной задачей.

Цель исследования: выявить влияние системной ишемии-реперфузии на уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило экспериментальный характер. В эксперимент было включено 80 половозрелых самцов белых крыс. При проведении исследования соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Все животные были разделены на две группы: основную (n=70; по 10 крыс на каждый этап наблюдения), в которой мы создавали модель системной ишемии-реперфузии, и контрольную (n=10), где модель системной ишемии-реперфузии не создавалась.

Вначале всем животным обеих групп давали эфирный наркоз. Затем животным основной группы моделировали 5-минутную остановку системного кровообращения путем пережатия сосудистого пучка сердца интраторакально. Далее этим животным осуществляли реанимационные мероприятия: наружный массаж сердца и искусственную вентиляцию легких. В контрольной группе крыс после эфирного наркоза остановку кровообращения не воспроизводили.

Мы оценивали реакцию устойчивости к гипоксии после сформированной системной ишемии-реперфузии на основании уровня глюко- и минералокортикоидных гормонов в сыворотке крови и рецепторов этих гормонов в тканевых гомогенатах почки. Гормоны плазмы крови (кортикостерон, альдостерон) изучали иммунорадиометрическим методом с использованием стандартных тест-систем фирмы IMMUNOTECH (Франция) и подсчетом *in vitro* на счетчике ГСБ-1 «Гамма-12» согласно протоколу производителя. Уровень глюко- и минералокортикоидных рецепторов определяли на анализаторе StatFox 2100 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов ELISA Kit (Китай) фирмы Cloud-CloneCorp (США).

Показатели устойчивости к системной ишемии-реперфузии изучали на 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 35-е сутки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Для установления различий между группами применяли непараметрические критерии Крускала — Уоллиса (H), Манна — Уитни (U) и Данна. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-е сутки постреанимационного периода мы зафиксировали выраженный скачок плазменной концентрации кортикостерона (рис. 1) и альдостерона (рис. 2) в основной группе животных на 29,4 и 20,3% по сравнению с кон-

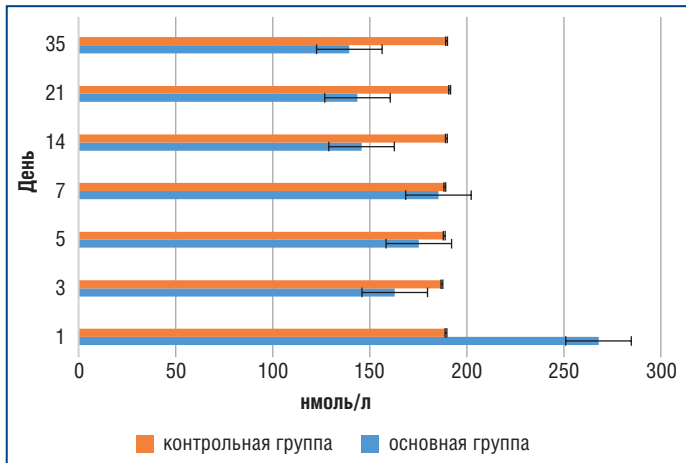


Рис. 1. Динамика уровня кортикостерона сыворотки крови в основной и контрольной группах животных ($p < 0,05$)

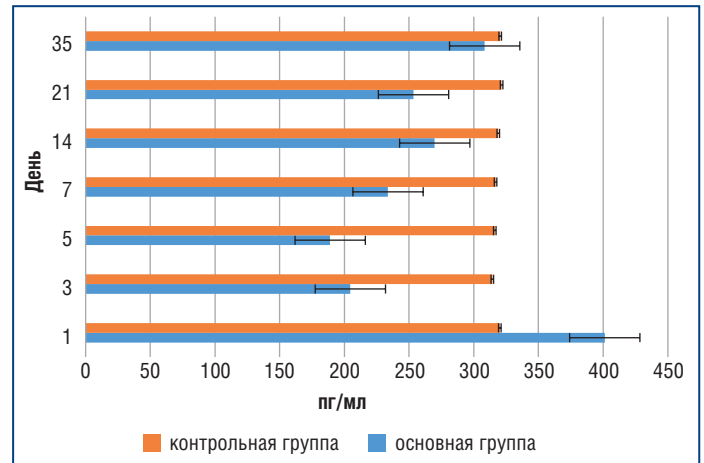


Рис. 2. Динамика уровня альдостерона сыворотки крови в основной и контрольной группах животных ($p < 0,05$)

трольной группой ($p < 0,05$). Однако не произошло ожидаемого скачка содержания рецепторов к кортикостероидам у экспериментальных крыс: уровень рецепторов к глюкокортикоидам остался на контрольных цифрах ($p = 0,8206$) (рис. 3), а к минералокортикоидам снизился на 15,5% ($p < 0,05$) (рис. 4). К третьему дню наблюдения показатели гормонов коркового вещества надпочечников (кортикостерона и альдостерона) снизились на 39,2 и 49,1% соответственно по сравнению с показателями этой группы в первый день ($p < 0,001$) и на 13 и 35% соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Далее на протяжении всего срока наблюдения показатели сывороточного кортикостерона колебались от $139,52 \pm 27,36$ до $185,46 \pm 28,65$ нмоль/л ($p < 0,05$), а уровень сывороточного альдостерона неуклонно увеличивался и достиг почти исходного уровня ($p < 0,05$).

У животных основной группы мы наблюдали кратковременный период (на протяжении первых 3 дней) снижения содержания как глюкокортикоидных ($p < 0,05$), так и минералокортикоидных ($p < 0,01$) рецепторов (см. рис. 3, 4). Этот факт можно объяснить возможной структурно-функциональной перестройкой физиологических и биохимических систем для реализации комплекса реакций адаптации к изменившимся внутренним условиям. Начиная с 5-го дня постреанимационного периода мы наблюдали постепенное повышение активности глюкокортикоидных и снижение активности минералокортикоидных рецепторов. Причем уровень глюкокортикоидных рецепторов плавно нарастал и к окончанию срока наблюдения достоверно был выше на 23% ($p < 0,05$) (см. рис. 3).

Динамику роста уровня минералокортикоидных рецепторов мы зафиксировали через 2 нед. после ишемически-реперфузионного повреждения (см. рис. 4). К окончанию срока наблюдения уровень рецепторов к минералокортикоидам достоверно не отличался от показателей в контрольной группе животных.

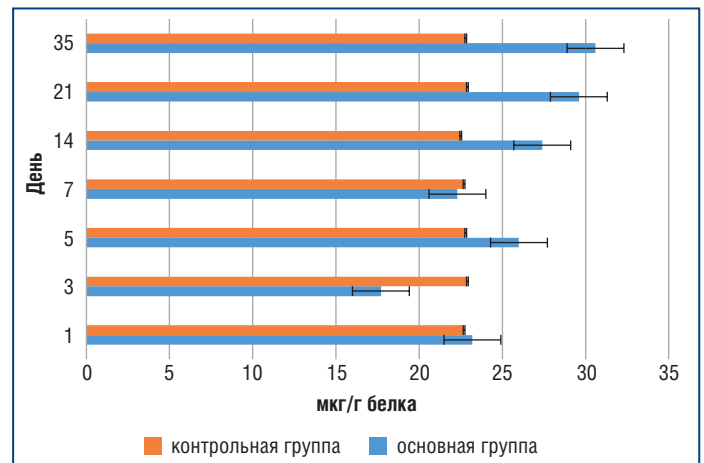


Рис. 3. Динамика содержания глюкокортикоидных рецепторов в почках крыс в постреанимационном периоде ($p < 0,05$)

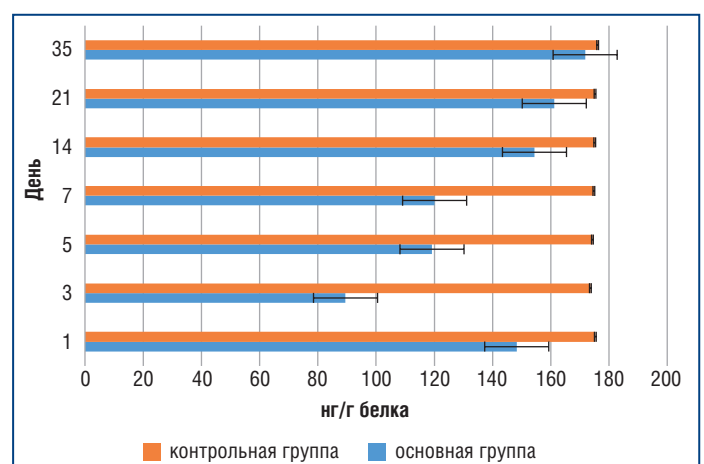


Рис. 4. Динамика содержания минералокортикоидных рецепторов в почках крыс в постреанимационном периоде

ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптация к гипоксии — это реакция, направленная на поддержание жизнедеятельности организма в условиях дефицита кислорода. Она контролируется центральными, межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами. В период срочного генерализованного

ответа на гипоксию происходит одномоментная активация различных сигнальных систем регуляции и увеличивается срочная резистентность организма к недостаточности кислорода [14]. Ведущую роль в этом процессе играет система «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и ее основные медиаторы — катехоламины и кортикостерои-

ды. В этот период также активируются множественные подчиненные сигнальные системы, которые обеспечивают формирование срочной компенсаторной защитной реакции организма в ответ на гипоксию [6].

Почка является одним из основных органов-мишеней при нарушении системного кровообращения. Исследование [15] показало, что альдостерон через минералокортикоидную сигнализацию играет ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения почки, проявляющегося в развитии прогрессирующей почечной дисфункции, протеинурии, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и т. д. Реакция почечной гемодинамики в ответ на реперфузионное повреждение после ишемии почки была изучена на животных моделях [12]. После снятия окклюзии почечной артерии общий кровоток в почке восстанавливается до исходного уровня и может оставаться в референсных пределах в течение нескольких минут с последующим снижением скорости кровотока на несколько часов. Было доказано, что мозговое вещество почки более подвержено влиянию гипоксии по сравнению с корковым веществом. Поэтому снижение перфузии мозгового вещества приводит к более глубоким повреждениям морфологических структур этой области [12].

Зарубежные исследователи [2] оценили влияние дефицита витамина D на устойчивую ишемию-реперфузию почки. Было обнаружено, что у крыс с дефицитом витамина D происходит снижение плотности капилляров сосудистого клубочка. Более того, у крыс с нарушением кровоснабжения почки на фоне недостаточности витамина D имелась выраженная инфильтрация активированных CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D снижает репаративную реакцию почки в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение. Изменение плотности капилляров способствует развитию фиброза и воспаления, что отражается в дальнейшем на функции почки [3].

A. Hosszu et al. [16] на основании клинических и экспериментальных наблюдений выявили гендерные различия в восстановлении почки после ишемически-реперфузионного повреждения. Эти выводы возникли не только из-за половых различий в анатомии и физиологии почек. R. Tanaka et al. [17] выяснили, что устойчивость к острому ишемическому повреждению почек была выше у самок крыс по сравнению с самцами. Авторы обнаружили, что в развитии острого ишемического повреждения почек огромную роль играет норадреналин, уровень которого повышается после реперфузии. А эндогенный эстроген оказывает угнетающее действие на симпатическую нервную систему и тем самым ускоряет адаптацию животного к возникшей ишемии почки [17]. Позже эти данные подтвердила другая группа исследователей [16], которые продемонстрировали данные, свидетельствующие о защите женских половых гормонов от гипоксии и прямой корреляции мужских гормонов с тяжестью ишемически-реперфузионного повреждения почек.

В коррекции ишемически-реперфузионного повреждения почки используют разные группы препаратов: антиоксиданты, ангиопротекторы, нефропротекторы и т. д. [9, 18, 19]. По данным R. Varba-Navarro et al. [20], блокада минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном (до или даже после ишемии) предотвращает острое функциональное и структурное повреждение, вызванное ишемией-реперфузией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почка является органом, который очень чувствителен к нарушениям гемодинамики и ишемии. После остановки системного кровообращения возникает ишемия-реперфузия почки с резким выбросом глюко- и минералокортикоидов. После ишемически-реперфузионного повреждения динамическое увеличение уровня глюкокортикоидных рецепторов в почке наблюдается с 5-го дня. Восстановление уровня минералокортикоидных рецепторов наблюдается с 14-го дня. Следовательно, в ранний постреанимационный период почка наиболее уязвима к действию факторов ремоделирования и фиброза. Уровень гормонов коркового вещества надпочечников и кортикостероидных рецепторов в почках крыс приближается к исходным значениям ближе к 30-му дню и обусловлен сроками восстановления после ишемически-реперфузионного повреждения, что обеспечивает устойчивость особи к гипоксии.

Литература

1. Zheng H.F., Zhang Y.N., He J.N. et al. Hydroxychloroquine Inhibits Macrophage Activation and Attenuates Renal Fibrosis After Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Immunol.* 2021;12:645100. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645100.
2. Громов А.И., Буилов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Gromov A.I., Builov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]
3. De Bragança A.C., Volpini R.A., Mehrotra P. et al. Vitamin D deficiency contributes to vascular damage in sustained ischemic acute kidney injury. *Physiol Rep.* 2016;4(13):e12829. DOI: 10.14814/phy2.12829.
4. Деметьев И.О., Ньюшко К.М., Карякин О.Б. и др. Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки. Исследования и практика в медицине. 2021;8(3):97–107. [Dementev I.O., Nyushko K.M., Karyakin O.B. et al. The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting functional outcomes of surgical treatment of patients with localized kidney cancer. *Research Practical Med J.* 2021;8(3):97–107 (in Russ.).] DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9.
5. Pabla N., Bajwa A. Role of Mitochondrial Therapy for Ischemic-Reperfusion Injury and Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2022;146(3):253–258. DOI: 10.1159/000520698.
6. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф., Аглетдинов Э.Ф. Влияние устойчивости к гипоксии на соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в почках крыс в постреанимационном периоде. Казанский медицинский журнал. 2017;98(6):949–954. [Bayburina G.A., Nurgaleeva E.A., Samigullina A.F., Agletdinov E.F. Effect of hypoxia tolerance on the relation between indicators of free radical oxidation of lipides and proteins in murine kidneys during the post-resuscitation period. *Kazan medical journal.* 2017;98(6):949–954 (in Russ.).] DOI: 10.17750/KMJ2017-949.
7. Кульченко Н.Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;1(31):41–48. [Kulchenko N.G. Antioxidant therapy for patospermia. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2018;1(31):41–48 (in Russ.).]
8. Артемов Д.В., Зулкарнаев А.Б. Современный взгляд на патогенез синдрома ишемии-реперфузии при трансплантации почки. Нефрология. 2018;22(6):23–29. [Artemov D.V., Zulkarnaev A.B. The modern view on the pathogenesis of the ischemia-reperfusion syndrome in kidney transplantation. *Nephrology.* 2018;22(6):23–29 (in Russ.).] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-23-29.
9. Zografos C.G., Chrysikos D., Pittaras T. et al. The Effects of Ascorbic Acid and U-74389G on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *In Vivo.* 2020;34(5):2475–2484. DOI: 10.21873/invivo.12063.
10. Кульченко Н.Г. Оксидативный стресс в развитии необструктивной азооспермии. Трудный пациент. 2017;15(4–5):44–46. [Kulchenko N.G. Oxidative stress in the development of non-obstructive azoospermia. *Difficult patient.* 2017;15(4–5):44–46 (in Russ.).]
11. Кит О.И., Водолазский Д.И., Димитриади С.Н. и др. Активность проапоптотических генов повышается после ишемии/реперфузии почки. Молекулярная биология. 2017;51(3):502–511. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Dimitriadi S.N. et al. The activity of proapoptotic genes increases after renal ischemia/reperfusion. *Molecular Biology.* 2017;51(3):502–511 (in Russ.).] DOI: 10.7868/S0026898417030090.
12. Basile D.P., Yoder M.C. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14(1):3–14. DOI: 10.2174/1871529x1401140724093505.
13. Jaisser F., Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49–75. DOI: 10.1124/pr.115.011106.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Вопросы хирургического лечения острого билиарного панкреатита

З.Э. Эльдарова¹, И.А. Каприн¹, Д.М.Н. А.Г. Мыльников², профессор В.П. Глабай¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам лечения больных острым панкреатитом с оценкой и систематизацией существующего опыта хирургического лечения острого билиарного панкреатита (ОБП). Проведенный авторами обзор специальной литературы преследовал цель осветить современные подходы к ведению пациентов с ОБП. Отмечается, что билиарная этиология является одной из наиболее частых в структуре острого панкреатита, в связи с чем особенно актуальной представляется задача поиска оптимальных методов лечения ОБП. Обсуждаются различные гипотезы патогенеза ОБП. В настоящее время в многочисленных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность ранней холецистэктомии при ОБП легкого течения, однако проблема оптимизации хирургической тактики при средней и тяжелой степени данного заболевания требует дальнейшей серьезной проработки. По мнению авторов, в этом вопросе многое зависит от адекватной оценки роли эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией в лечении тяжелого течения ОБП в зависимости от сопутствующего поражения желчных протоков, а также сроков выполнения холецистэктомии.

Ключевые слова: хирургия, острый панкреатит, острый билиарный панкреатит, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, инфицированный панкреонекроз, виды оперативных пособий.

Для цитирования: Эльдарова З.Э., Каприн И.А., Мыльников А.Г., Глабай В.П. Вопросы хирургического лечения острого билиарного панкреатита. РМЖ. 2022;7:32–35.

ABSTRACT

Issues of surgical treatment of acute biliary pancreatitis

Z.E. Eldarova¹, I.A. Kaprin¹, A.G. Mylnikov², V.P. Glabai¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow

The article presents a review of national and foreign literature on the diagnosis and treatment of patients with acute pancreatitis with an assessment and systematization of the existing surgical treatment in acute biliary pancreatitis (ABP). The review of the special literature conducted by the authors was aimed at highlighting modern approaches to the management of patients with ABP. It is noted that biliary etiology is one of the most common in the structure of acute pancreatitis, and, therefore, the task of finding optimal methods for the treatment of ABP is of particular relevance. Various hypotheses of the ABP pathogenesis are discussed. At present, numerous studies have confirmed the efficacy and safety of an early cholecystectomy in mild ABP, however, the problem of optimizing surgical treatment tactics in moderate and severe cases of this disease requires further careful study. According to the authors, much depends on an adequate assessment of the role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with endoscopic papillosphincterotomy in the treatment of severe ABP, depending on the concomitant damage to the bile ducts, as well as the cholecystectomy implementation date.

Keywords: surgery, acute pancreatitis, acute biliary pancreatitis, endoscopic papillosphincterotomy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, infected pancreatic necrosis, surgical aids.

For citation: Eldarova Z.E., Kaprin I.A., Mylnikov A.G., Glabai V.P. Issues of surgical treatment of acute biliary pancreatitis. RMJ. 2022;7:32–35.

ВВЕДЕНИЕ

Острый билиарный панкреатит (ОБП) является распространенным заболеванием, встречающимся у 25–30% от общего числа больных острым панкреатитом (ОП), и в 15–25% случаев протекает в тяжелой форме [1, 2]. Главными причинами развития ОБП служат желчнокаменная болезнь (ЖКБ), особенности анатомических взаимосвязей общего желчного и главного панкреатического протоков, микролитиаз, вклинение и миграция камней через большой дуоденальный сосочек (БДС). На сегодняшний день обсуждается несколько гипотез патогенеза ОБП: об-

струкция фатеровой ампулы и внутрипротоковая гипертензия, формирование «общего канала», билиарно-панкреатический рефлюкс, анатомические особенности билиарного дерева, а также генетические факторы [3]. По всей видимости, данные механизмы могут участвовать в развитии ОБП, взаимно усугубляя друг друга. В настоящее время пропагандируется активная хирургическая тактика лечения ЖКБ, широкое внедрение лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической ретроградной панкреато- и холангиографии с возможностью выполнения папиллотомии и экстракции камней. При тяжелых формах ОБП летальность до-

стигает 15–30%, в связи с чем поиск эффективных методик хирургического лечения этого заболевания представляет собой чрезвычайно актуальную задачу [3, 4].

Проведенный нами обзор специальной литературы преследовал цель осветить современные подходы к ведению пациентов с ОБП.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Панкреатит (воспаление поджелудочной железы) может быть острым или хроническим. Как известно, только за последние десятилетия он стал встречаться у взрослых в 3 раза, а у подростков в 4 раза чаще, чем раньше [5]. При этом степень остроты и фаза течения заболевания являются ключевыми факторами, определяющими общие подходы к его лечению независимо от этиологии [2]. Согласно современным рекомендациям для ранней фазы ОП достаточна методика интенсивного консервативного лечения. Последняя включает в себя инфузионную терапию, голод, зондирование и аспирацию желудочного содержимого, местную гипотермию, использование анальгетиков и спазмолитиков. При среднем и тяжелом течении требуется коррекция органной недостаточности, в особых случаях — методы экстракорпоральной детоксикации [6, 7]. Для инфузионной терапии, которая является критически важной в первые часы заболевания, рекомендуется использовать раствор Рингера. При этом количество и скорость восполнения жидкости должны подбираться индивидуально с учетом частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления и диуреза, поскольку избыточная гидратация ухудшает исходы у пациентов с тяжелым ОП [8–11]. Питание пациентов при легком панкреатите возможно возобновить после регресса болевого синдрома и при условии положительной динамики лабораторных показателей; у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОП рекомендуется использовать энтеральное питание через назогастральный или назодуоденальный зонд, а парентеральное — только в качестве второй линии при непереносимости энтерального [7].

Хирургические вмешательства, преимущественно лапароскопические, в ранней фазе развития ОП оправдано использовать при необходимости дифференциальной диагностики с другой острой хирургической патологией, перитонеальном синдроме и УЗ-признаках свободной жидкости в брюшной полости [6]. Инвазивными методами, применяемыми при абдоминальном компартмент-синдроме, являются чрескожная аспирация перитонеального выпота, срединная или билатеральная лапаростомия или подкожная фасциотомия белой линии живота с сохранением большого сальника [12].

В фазе формирования перипанкреатического инфильтрата основным методом лечения ОП также является интенсивное консервативное лечение, в то время как хирургические вмешательства показаны только при развитии медикаментозно не корригируемых осложнений, например желудочно-кишечного кровотечения или кишечной непроходимости [13]. В поздней стадии, или стадии секвестрации (II фаза ОП) при стерильном панкреонекрозе, согласно рекомендациям экспертной группы Российского общества хирургов, показанием к плановому хирургическому вмешательству является формирование панкреатической псевдокисты крупных (более 5 см) размеров [6].

Другими показаниями к хирургическому вмешательству выступают осложнения псевдокисты (инфицирование, кровотечение в полость кисты, перфорация с развитием перитонита или сдавление соседних органов с развитием механической желтухи или кишечной непроходимости). Согласно рекомендациям IAP/APA и рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации помимо сдавления соседних органов, показанием к отсроченным оперативным вмешательствам по поводу стерильного панкреонекроза являются сохраняющаяся симптоматика (например, болевой синдром, тошнота или рвота, невозможность принимать пищу), формирование свищей, сохраняющаяся системная воспалительная реакция, персистирующий ОП, а также полное пересечение панкреатического протока с жидкостными скоплениями при отсутствии признаков инфицирования и сроке более 8 нед. после атаки ОП [6, 7].

Некоторые исследователи отмечают возможность консервативного ведения пациентов при условии слабо выраженной симптоматики и стабильного состояния пациента. Однако, вероятнее всего, консервативное ведение возможно далеко не у всех пациентов [14]. Что касается инвазивных методов, применяемых при ОП, то их можно разделить на закрытые (чрескожные и эндоскопические) и открытые [1, 15]. Также существует более сложная классификация хирургических вмешательств при ОП, обозначаемая аббревиатурой VRP (Visualization, Route, Purpose), согласно которой вмешательства делятся по методам визуализации (открытые, радиологические, эндоскопические, гибридные и др.), путям (пероральные транспиллярные и трансмуральные, чрескожные ретро- и трансперитонеальные и др.) и целям их проведения (дренаж, лаваж, фрагментация, дебридемент и др.) [16]. Несмотря на то, что недостатками чрескожного дренирования и других закрытых методов могут быть неадекватное дренирование из-за обтурации дренажей некротическими массами, развитие свищей и невозможность визуального контроля [1], данные мета-анализов указывают на достаточную их эффективность для лечения инфицированного панкреонекроза, поскольку применение чрескожного дренирования позволяет избежать проведения хирургических вмешательств у 35–50% пациентов [17]. Также использование закрытых вмешательств, в особенности чрескожного дренирования, является методом выбора у пациентов в тяжелом состоянии [18].

С учетом данных по эффективности и риску осложнений после открытых хирургических вмешательств при инфицированном панкреонекрозе, согласно современным рекомендациям, методами первой линии являются чрескожное ретроперитонеальное дренирование или эндоскопическое транслуминальное дренирование. При невозможности выполнения или неэффективности закрытых дренирующих вмешательств прибегают к некрсеквестрэктомии, которая может выполняться эндоскопически или хирургически (с использованием мини-инвазивных или стандартных открытых доступов) [18]. Использование мини-инвазивной хирургической или эндоскопической некрсеквестрэктомии имеет некоторые преимущества перед классическим открытым способом [19], в связи с чем в отдельных клинических рекомендациях предпочтение отдается данным методам [20]. При необходимости открытых вмешательств секвестрэктомии следует проводить максимально щадящим способом, осуществлять санационные программированные релапаротомии каждые 24–72 ч, что позволяет минимизировать риск осложнений [21, 22].

Для современной хирургии стало обычным применение этапных подходов к ведению инфицированного панкреонекроза [3, 7]. При этом в качестве первого этапа лечения выполняется чрескожное или эндоскопическое дренирование с последующей некрсеквестрэктомией, для которых показаны лучшие исходы, чем при использовании открытой или мини-инвазивной некрсеквестрэктомии [23]. Однако однозначного подтверждения преимуществ отдельных методов (чрескожного или эндоскопического дренирования и разных вариантов некрсеквестрэктомии) в рамках этапного подхода на настоящий момент не получено [20].

Эндоскопический этапный подход реже приводил к развитию свищей по сравнению с другим этапным подходом, сочетающим чрескожное дренирование и ретроперитонеальную некрэктомия, и был ассоциирован с меньшей длительностью госпитализации. Однако в отношении риска смерти или других осложнений различий между двумя этапными подходами обнаружено не было [19]. В относительно небольшом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) (n=20) при сравнении эндоскопической и хирургической некрсеквестрэктомии показано снижение частоты развития полиорганной недостаточности и формирования панкреатических свищей у пациентов, которым проводили эндоскопические вмешательства [24].

На выбор метода хирургического вмешательства влияет и локализация области панкреонекроза: эндоскопические транслюминальные вмешательства позволяют эффективно дренировать область некроза только у 60% пациентов с центральным расположением некротических масс или их локализацией в проекции малого сальника, в то время как при расположении некротических масс в боковых отделах живота или глубоко в ретроперитонеальном пространстве методом выбора являются чрескожное дренирование и эндоскопия через синусы или видеоассистированная некрэктомия через укороченный субкостальный доступ [20, 25]. Ряд исследователей предлагают использовать двойные подходы к дренированию (сочетание чрескожного и эндоскопического транслюминального дренирования). По ретроспективным данным, они уменьшают длительность госпитализации по сравнению со стандартными подходами и предотвращают развитие таких осложнений, как панкреатические свищи [26]. Однако вопрос целесообразности рутинного использования двойных подходов у всех категорий пациентов требует дальнейшего научного обоснования.

Остается актуальным вопросом определение оптимального срока инвазивных вмешательств. Согласно современным рекомендациям при инфицированном панкреонекрозе предпочтительны отсроченные вмешательства (более 4 нед.), когда зона некроза уже является ограниченной [7, 18]. Однако эти рекомендации получены из ранних исследований, в которых были использованы открытые вмешательства. Вместе с тем до сих пор существует дефицит данных относительно оптимальных сроков закрытых вмешательств [20]. С другой стороны, некоторые исследования показывают, что применение закрытых вмешательств возможно у пациентов с ранним развитием инфицированного панкреонекроза в остром периоде. Возможность раннего использования чрескожного и эндоскопического катетерного дренирования является предметом проводимого в настоящее время мультицентрового РКИ POINTER, в котором сравнивается немедленное (в течение 24 ч) и отсроченное катетерное дренирование, при необходимости дополняемые минимально инвазивной некрэктомией после

отграничения зоны некроза [27]. Возможно, после получения его результатов рекомендации относительно времени вмешательства при инфицированном панкреонекрозе будут скорректированы.

ОСТРЫЙ БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

При ОБП требуется лечение, основанное на анализе его этиологии и патогенеза. К одному из сценариев развития ОБП принято относить формирование в желчном пузыре билиарного сладжа [28–31]. Однако не все исследователи склонны однозначно утверждать, что именно билиарный сладж является предварительной стадией образования желчных камней.

В настоящее время считается, что хирургическое лечение ЖКБ с помощью холецистэктомии должно выполняться у пациентов с легкой формой ОБП в течение госпитализации по поводу этого заболевания [17, 31–34]. Более того, раннее (в первые 48–72 ч) проведение холецистэктомии у данных пациентов не ассоциировано с повышенным риском осложнений, а также уменьшает длительность госпитализации по сравнению с отсроченным выполнением (после нормализации панкреатических ферментов и симптоматики) [35, 36]. Эта методика должна корректироваться с учетом факторов, участвующих в обострении билиарного панкреатита: проникновения инфекции и токсических веществ из органов гепатобилиарной системы лимфогенным путем, а также сосудистых поражений, сопровождающихся изменениями в поджелудочной железе [5, 28, 37].

Выполнение холецистэктомии в первые 24 ч от момента госпитализации также ассоциировано с меньшей длительностью госпитализации и потребностью в эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), которая считается одним из наиболее современных и эффективных методов медицинской диагностики. Однако при этом может увеличиться риск «малых» осложнений [38]. Также следует отметить, что отсроченное более чем на 2 нед. выполнение холецистэктомии ассоциировано с более высокой сложностью вмешательства по сравнению с ранней холецистэктомией [32].

Пациентам с ОБП средней степени тяжести и тяжелым ОБП при наличии перипанкреатического инфильтрата рекомендуется отсроченное (через 6 нед.) выполнение холецистэктомии [7], поскольку безотлагательное проведение может увеличивать риск инфицирования [39]. При наличии псевдокиста рациональным представляется одномоментное проведение отсроченной (интервальной) холецистэктомии и дренирования псевдокисты [40]. Риск осложнений отсроченной холецистэктомии в группе данных пациентов статистически значимо не отличался от такового у пациентов с легким ОБП [41].

Еще одним спорным вопросом современной хирургии является использование эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) у пациентов с ОБП. Первоначально в основе использования ЭПСТ при рассматриваемом заболевании лежало предположение о ведущей роли вclusions конкремента в БДС. Исследования показывают, что ЭПСТ уменьшает риск рецидива ОБП и других билиарных осложнений у пациентов, которым невозможно проведение холецистэктомии, по сравнению с пациентами, которым не проводилась ЭПСТ, в связи с чем она может использоваться в качестве альтернативной методики [42]. При этом временная установка стента малого калибра

при ЭРХПГ может быть методом «моста» у пациентов, у которых невозможно одномоментное проведение сфинктеротомии [43]. Сочетание же стентирования с ЭПСТ может уменьшать частоту осложнений, регистрируемую при изолированной ЭПСТ. Кроме того, необходимо учитывать более высокий риск осложнения ЭРХПГ панкреатитом у беременных по сравнению с общей популяцией [16].

Установлено, что ЭПСТ уменьшает риск рецидива ОБП, но не других билиарных осложнений (в особенности желчной колики и холецистита), поэтому считается, что данный метод не отменяет необходимости проведения холецистэктомии [17]. Кроме того, в метаанализах подтверждено, что проведение ЭПСТ снижает летальность, а также риск системных и локальных осложнений при холангите и холедохолитиазе [14]. Дополнительное подтверждение нецелесообразности рутинной ЭРХПГ с ЭПСТ при ОБП получено по результатам недавнего исследования больных с острым желчнокаменным панкреатитом ($n=232$) [44]. Выявлено, что срочная ЭРХПГ со сфинктеротомией у этих больных не снижает конечную точку серьезных осложнений или смертности по сравнению с консервативным лечением. Результаты данного исследования подтвердили, что консервативная стратегия с ЭРХПГ при тяжелом течении ОБП показана только пациентам с холангитом или стойким холестазом [44].

Существует риск осложнений ЭРХПГ и ЭПСТ, в особенности увеличения тяжести ОП вследствие данных вмешательств, а также показанное в ретроспективных исследованиях увеличение риска местных инфекционных осложнений после ЭПСТ при выполнении холецистэктомии [45]. В связи с этим на сегодняшний день проведение ЭПСТ у пациентов с ОБП рекомендуется только в случае сопутствующего холангита или холедохолитиаза независимо от тяжести ОБП, при этом подчеркивается необходимость проведения ЭПСТ специалистами с достаточным опытом [7].

Несколько спорным представляется и вопрос о целесообразности стентирования главного панкреатического протока при ОБП, хотя эта процедура довольно активно применяется на практике [46]. Последние годы отмечается интерес к этой хирургической манипуляции у отечественных хирургов (Ю.В. Васильев, Э.И. Гальперин, В.П. Глабай, В.В. Дарвин, Н.С. Живаева, З.Я. Селезнева, А.В. Шабунин, С.Г. Шаповальянц и др.). Признано оптимальным выполнение стентирования главного панкреатического протока в 2 основных случаях: для дренирования устья с целью снятия протоковой гипертензии поджелудочной железы и для обтурации внутреннего свища при разрыве панкреатического протока. Однако необходимо заметить, что еще в 1985 г. С.Г. Шаповальянц для купирования атаки ОП рекомендовал интубацию главного панкреатического протока после папиллотомии и аспирацию сока поджелудочной железы с целью снятия гипертензии с хорошим ближайшим результатом [47].

Вопрос об оптимальности сроков проведения холецистэктомии после ЭПСТ у пациентов с ОБП остается открытым. По результатам проведенного недавно метаанализа исследований применения сочетания ЭПСТ и холецистэктомии у пациентов с холедохолитиазом показано, что раннее выполнение холецистэктомии после ЭПСТ ассоциировано с меньшим риском развития билиарных осложнений (рецидивы ОБП, желчная колика и холангит) по сравнению с отсроченным вмешательством [48]. В связи с этим есть основание предположить, что подобная тактика вполне может быть оправданной для пациентов с ОБП.

Предлагаются следующие этапы лечения при средней и тяжелой степени ОБП: ранний — ЭПСТ в первые часы поступления после проведения эндоскопического исследования состояния БДС у всех пациентов при вклинении конкремента в БДС, а также при явлениях механической желтухи, холангита и холедохолитиаза; отсроченный — открытая или лапароскопическая холецистэктомия после стихания воспалительных изменений, развивающихся вследствие электротравмы, снижения показателей билирубина и купирования амилаземии [3].

Таким образом, тактика ведения легкого ОБП заключается в оптимальной терапии и раннем выполнении лапароскопической холецистэктомии, в то время как при среднетяжелом и тяжелом ОБП целесообразно ее проведение в отсроченном периоде. При этом оптимальная тактика дренирующих вмешательств у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, а также сроки выполнения вмешательств по поводу ЖКБ у данных пациентов требуют дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с ОБП основано на принципах лечения ОП и включает интенсивную терапию на ранних стадиях, хирургическое лечение по показаниям при стерильном панкреонекрозе, а также этапные вмешательства: чрескожное и эндоскопическое дренирование с проведением, при необходимости, эндоскопической или хирургической (минимально инвазивной и классической открытой) некрсеквестрэктомии при инфицированном панкреонекрозе. Применяются также методы специфического лечения, направленные на лечение ЖКБ с целью профилактики рецидивов ОБП.

В настоящее время в многочисленных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность ранней холецистэктомии при ОБП легкого течения. Однако вопрос оптимизации хирургической тактики при ОБП средней и тяжелой степени требует дальнейшей серьезной проработки. Открытым остается такой важный вопрос, как роль ЭРХПГ с эндоскопической папиллосфинктеротомией в лечении тяжелого ОБП в зависимости от сопутствующего поражения желчных протоков, а также сроков выполнения холецистэктомии. В связи с этим необходимы исследования, позволяющие определить эффективность различных вмешательств у данной группы пациентов.

Литература

- Каприн И.А., Эльдарова З.Э., Глабай В.П. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения. Исследования и практика в медицине. 2018;5(4):72–81. [Kaprin I.A., Eldarova Z.E., Glabai V.P. Surgical treatment and complications of operations in severe acute pancreatitis. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(4):72–81 (in Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7.
- Федоровский В.В. Современная международная классификация острого панкреатита — очередной пересмотр. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;3:48. [Fedorovsky V.V. Modern international classification of acute pancreatitis — the regular revision. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;3:48 (in Russ.)].
- Глабай В.П., Гриднев О.В., Башанкаев Б.Н. и др. Хирургическая тактика в острой стадии билиарного панкреатита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;11:37–41. [Glabai V.P., Gridnev O.V., Bashankaev B.N. et al. Surgical strategy for acute biliary pancreatitis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;11:37–41 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia201911137.
- Шепин В.О. Госпитализированная заболеваемость и смертность взрослого населения Российской Федерации. Сообщение 1. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014;22(2):3–8. [Shchepin V.O. The hospital morbidity and mortality of adult population of the Russian Federation. Message 1. Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal. 2014;22(2):3–8 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опыт применения системного препарата пиримидинового ряда в комплексной терапии трофических язв нижних конечностей

К.м.н. К.С. Петрова¹, к.м.н. С.В. Немирова¹, А.А. Карпенко¹,
к.ф.-м.н. Е.В. Пройдакова², Н.К. Щенникова¹

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород
²ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Нарушения трофики являются частым спутником многих заболеваний и могут возникать из-за патологии микроциркуляторного русла, особенностей нервной регуляции, гипоксии, воспалительного процесса, органной недостаточности, а также обменных нарушений и злокачественного перерождения тканей. При лечении трофических язв применяют как методы, направленные на ликвидацию основного этиологического фактора и удаление нежизнеспособных тканей, так и средства, предотвращающие развитие осложнений и улучшающие регенерацию тканей. Работа выполнена на клинических базах Приволжского исследовательского медицинского университета. В качестве пилотного исследования представлены клинические примеры комплексной терапии длительно существующих трофических дефектов двух больных сахарным диабетом со стажем заболевания более 5 лет и одной пациентки с гангренозной пиодермией. Во всех случаях на фоне присоединения к комплексной терапии препарата пиримидинового ряда гидроксизтилдиметилдигидропиримидина (таблетки, 250 мг) регистрировалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения воспалительного процесса, закрытия язвенного дефекта, эпителизации. Полиэтиологические язвы могут сохраняться длительное время на фоне многокомпонентной терапии и даже прогрессировать. Препарат гидроксизтилдиметилдигидропиримидина обладает комплексным действием, позволяющим достичь лучшего клинического эффекта за счет купирования воспалительного процесса, улучшения микроциркуляции и стимуляции регенерации тканей вне зависимости от этиологии язвенного дефекта и комбинации препаратов, применяемых параллельно. С учетом механизма действия препарата он может быть рекомендован к использованию специалистами различного профиля.

Ключевые слова: трофические язвы, язвенный дефект, гидроксизтилдиметилдигидропиримидин, препарат пиримидинового ряда, нарушения трофики, регенерация тканей.

Для цитирования: Петрова К.С., Немирова С.В., Карпенко А.А. и др. Опыт применения системного препарата пиримидинового ряда в комплексной терапии трофических язв нижних конечностей. РМЖ. 2022;7:36–41.

ABSTRACT

Case history of a systemic pyrimidine derivative in the complex therapy of trophic ulcers of the lower extremities

K.S. Petrova¹, S.V. Nemirova¹, A.A. Karpenko¹, E.V. Proydakova², N.K. Schennikova¹

¹Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

Trophic disturbances are a common companion of many diseases and can occur due to the pathology of the microcirculatory bed, neural regulation patterns, hypoxia, inflammatory process, organ failure, as well as metabolic disorders and malignant tissue degeneration. In the treatment of trophic ulcers, both methods aimed at eliminating the main etiological factor and removing non-viable tissues are used, as well as means that prevent the development of complications and improve tissue regeneration. The work was performed at the clinical bases of the Volga Research Medical University. Clinical examples of complex therapy aimed at persistent trophic defects of two diabetic patients with more than 5 years of disease course and one patient with pyoderma gangrenosum are presented in a pilot study. In all cases, during the prescription of the pyrimidine series of hydroxyethyl-dimethyl-dihydropyrimidine in the complex therapy (in tablets, 250 mg), a distinct positive tendency was recorded in the form of a decrease in the inflammatory process, closure of the ulcerative defect, and epithelialization. Polyetiological ulcers can persist for a long time even during the multicomponent therapy with probability of progression. The preparation of hydroxyethyl-dimethyl-dihydropyrimidine has a complex effect that allows achieving a better clinical effect by the treatment of the inflammatory process, improving microcirculation and stimulating tissue regeneration, regardless of the ulcerative defect etiology and a combination of drugs used concomitantly. Given the drug mechanism of action, it can be recommended for use by specialists of various profiles.

Keywords: trophic ulcers, ulcerative defect, hydroxyethyl-dimethyl-dihydropyrimidine, pyrimidine derivative, trophic disturbances, tissue regeneration.

For citation: Petrova K.S., Nemirova S.V., Karpenko A.A. et al. Case history of a systemic pyrimidine derivative in the complex therapy of trophic ulcers of the lower extremities. RMJ. 2022;7:36–41.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения трофики являются частым спутником многих заболеваний и могут возникать из-за патологии микроциркуляторного русла, особенностей нервной регуляции,

гипоксии, воспалительного процесса, органной недостаточности, а также обменных нарушений и злокачественного перерождения тканей. В литературе описаны самые разнообразные по этиологии эрозии и трофические язвы (ТЯ)

различной локализации, распространенности и глубины поражения. Отмечается высокая частота трофических нарушений при венозной недостаточности — 0,7–4% язвенных поражений нижних конечностей [1]. В современной классификации хронических заболеваний вен СЕАР нашла отражение склонность венозных ТЯ к рецидивированию, маркированная С6г [2]. В обзоре J. Hafner et al. [3] дается информация о ТЯ, ассоциированных непосредственно с артериальной недостаточностью, и поражениях кожи, обусловленных синдромом Мортарелла. E. Shavit et al. [4] называют причиной трофических нарушений васкулиты разной этиологии. Также более высокому риску формирования ТЯ подвержены пациенты с нейротрофическими расстройствами [5]. Особенно часто ригидные к терапии и длительно незаживающие дефекты формируются при сахарном диабете: 19–34% пациентов могут иметь признаки диабетической стопы и ТЯ [6]. Большую нишу в формировании трофических дефектов кожи занимают дерматозы различной этиологии, в частности красный плоский лишай, невротические эксфолиации, бактериальные и вирусные инфекции кожи, чесотка, панникулиты, липоидный некробиоз и гангренозная пиодермия. Также к этиологическим факторам ТЯ относят аутоиммунные заболевания и паранеопластические процессы, в частности базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи [7].

Классификации распространенных заболеваний нередко относят трофические нарушения к одной из стадий общего процесса, демонстрируя их высокую встречаемость при прогрессировании заболевания, как, например, при хронической артериальной недостаточности, сахарном диабете и синдроме Рейно [8, 9]. Особенности локализации и морфологии ТЯ являются важным дифференциально-диагностическим признаком, тем более при наличии сочетанной патологии.

При лечении ТЯ применяют как методы, направленные на ликвидацию основного этиологического фактора [10] и удаление нежизнеспособных тканей, например, создание локального отрицательного давления [11], так и средства, предотвращающие развитие осложнений и улучшающие регенерацию тканей. В их числе назначают атравматические повязки, подобранные в зависимости от стадии процесса, системные и топические антибактериальные (АБ) препараты, ангио- и нейропротекторы, глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства, серебросодержащие и эпителизирующие препараты [12]. В сложных случаях, особенно при обширных и длительно существующих дефектах, в комплекс лечения включают дермопластику или пересадку культуры клеток. Множество способов лечения ТЯ косвенно свидетельствует как о полиэтиологичности патологического процесса, так и об отсутствии идеального метода устранения дефекта тканей.

Следует отметить, что при огромном многообразии топических эпителизирующих и ранозаживляющих средств, в том числе входящих в состав атравматических повязок, выбор системных препаратов, способствующих регенерации тканей вне зависимости от характера патологического процесса, крайне ограничен.

Системные препараты пиримидинового ряда, в частности гидроксизилдиметилдигидропиримидин в лекарственной форме «таблетки», относятся к средствам, стимулирующим процессы репаративной регенерации, и десятилетиями успешно применяются в комплексной терапии ТЯ, ожогов и гнойно-деструктивных воспалительных

процессов различного генеза [13]. Механизмы действия этого препарата разнообразны и связаны с повышением фагоцитарной активности Т-лимфоцитов и неспецифической резистентности организма, стимуляцией эритро- и лейкопоэза, клеточных и гуморальных факторов защиты, противовоспалительным и антимикробным действием, а также нормализацией соотношения между содержанием фибриногена в крови и ее фибринолитической активностью. Последний эффект этого препарата способствует улучшению регионарной микроциркуляции, предупреждая формирование тромбозов на уровне мелких сосудов [14]. Суммарное действие гидроксизилдиметилдигидропиримидина в лекарственной форме «таблетки» (Ксимедон) таково, что он стимулирует заживление трофических дефектов и ран, оказывая противомикробный и противовоспалительный эффект.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка К., 69 лет, обратилась в клинику в связи с наличием длительно незаживающейся ТЯ правой голени. Трофические нарушения появились более года назад, через сутки после долгого переезда, спровоцировавшего выраженное усиление отека нижних конечностей. В анамнезе — рецидивирующий тромбоз вен нижних конечностей, рецидивирующая тромбоэмболия легочных артерий, имплантация кава-фильтра. Ранее, 4 года назад, формировались язвы правой и левой голени, но на фоне терапии в течение месяца эпителизировались. У пациентки были выявлены ишемическая болезнь сердца (II функциональный класс), гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадия, риск 4, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа с признаками диабетической микроангио- и полинейропатии, посттромботическая болезнь (ПТБ) обеих нижних конечностей, отечно-болевая форма. Постоянно проводилась гипотензивная, сахароснижающая и антикоагулянтная терапия, применялись нитраты и статины. С момента появления язвы осуществлялась ее санация 3% раствором перекиси водорода с последующим нанесением йодоили серебросодержащих мазей, топических АБ-средств. Большое количество препаратов и их сочетание привели к формированию дерматита и выраженного воспалительного процесса с экземой и болевым синдромом, несколько уменьшившимся при использовании атравматических повязок. Неоднократно назначались курсы препаратов тиоктовой кислоты, депротеинизированный гемодериват крови телят.

На момент осмотра на нижних конечностях визуализировались телеангиоэктазии, ретикулярные и незначительно варикозно-измененные вены (вторичный варикоз на фоне ПТБ), отек голени, больше справа (+3 см от уровня лодыжек), в области медиальной лодыжки — дефект кожных покровов 3,4×4,2 см с налетом фибрина и обильным отделяемым. Ткани вокруг язвы отечны, гиперемированы, экзематозно изменены. Пульсация на магистральных артериях определялась, имелись парестезии в виде чувства покалывания стоп, иногда — их онемения, жжения или снижения чувствительности; движения в суставах — в полном объеме, безболезненные; поперечное плоскостопие 1–2-й степени.

В ходе ультразвукового исследования выявлены симптомы ПТБ с наличием частичной реканализации ранее тромбированных вен с формированием внутри-

просветных гиперэхогенных тяжей (рис. 1А), клапанной недостаточностью и вторичным варикозным расширением подкожных вен (рис. 1В).

Признаков очередного рецидива тромбоза выявлено не было. В общем анализе крови патологии не выявлено, нормаоагуляция, сахар крови 7,01 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,0%, креатинин 6,8 мкмоль/л.

Пациентке были рекомендованы диосминсодержащие препараты, комбинированное топическое средство, содержащее анестетик и антибиотик, ношение компрессионного противоязвенного (двойного) трикотажа с надеванием наружного гольфа при нагрузке. На фоне терапии отмечены купирование болевого синдрома, отека и очищение язвы, однако ее размеры в течение 1,5 мес. практически не сокращались, на дне язвы имелись единичные вялые грануляции, сохранялось перифокальное воспаление с экзематозными изменениями, краевая эпителизация была незначительной (рис. 2А). При неинвазивной оптической когерентной томографии (ОКТ) тканей, окружающих ТЯ, также выявлялись признаки выраженного воспалительного процесса (рис. 2В).

На фоне продолжения указанной терапии пациентке был назначен курсовой прием гидроксипиримидина в дозе 500 мг 3 р/сут курсом 2 нед.

В ходе наблюдения отмечено постепенное купирование воспаления, появление активных грануляций с прогрессирующим нарастанием скорости эпителизации или «заживления под корочкой», сохраняющимся и после отмены препарата, несмотря на возрастание физической нагрузки и колебания уровня гликемии на фоне стресса (рис. 3А). При ОКТ тканей, окружающих ТЯ, отмечено значимое снижение выраженности оптических признаков воспаления (рис. 3В).

Пациентка И., 65 лет, обратилась в клинику по поводу длительно незаживающего язвенного дефекта кожи правой голени, появившегося около года назад после травмы голени. Со слов пациентки, образованию язвенных дефектов предшествовало появление пузырей. В анамнезе — сахарный диабет 2 типа, компенсированный за счет сахароснижающих препаратов, гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадия, риск 4. Ранее возникали мелкие язвенные дефекты в области левой голени, которые постепенно эпителизовались самостоятельно. Консультирована сосудистым хирургом, патология вен нижних конечностей не выявлена. Неоднократно обращалась к дерматологу с жалобами на уплотнение кожи голеней. Установлен диагноз «липодерматосклероз».

Пациентка выполняла назначения врача, соблюдая диету с пониженным содержанием углеводов и принимая сахароснижающие и гипотензивные препараты. Наружно на язвенные дефекты самостоятельно накладывала топические АБ-средства и применяла облучение красным светом — без видимого положительного эффекта. Размеры язвенного дефекта увеличились за счет использования травматических повязок и трения обувью.

На момент первичного осмотра кожа обеих голеней была уплотнена, с трудом собиралась в складку, поверхность кожи — блестящая, отмечалось отсутствие придатков волос. На задней поверхности нижней трети левой голени визуализировался очаг эритемы застойного фиолетово-розового цвета с относительно четкими границами размером около 15 см. В центре эритемы локализовались 2 сливающихся язвенных дефекта неправильной формы с ровными краями, дно которых было покрыто некротическими массами и гнойным налетом желтоватого цвета.

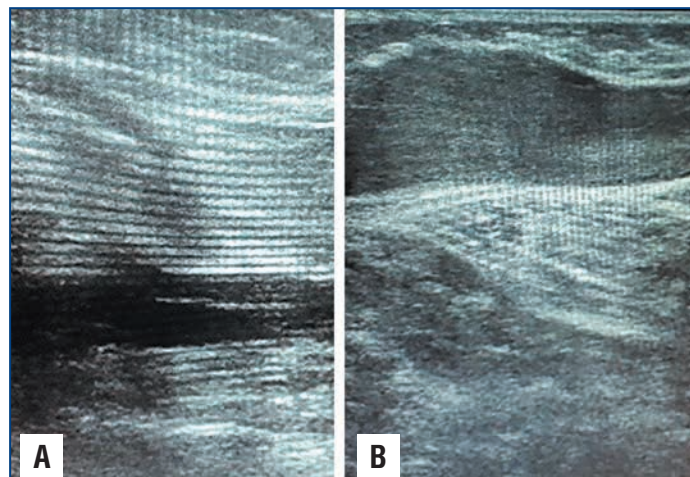


Рис. 1. Пациентка К. Ультразвуковое исследование: видны внутрипросветный гиперэхогенный тяж — организованные тромботические массы (А) и расширение большой подкожной вены с картиной флестоза в ней (В)

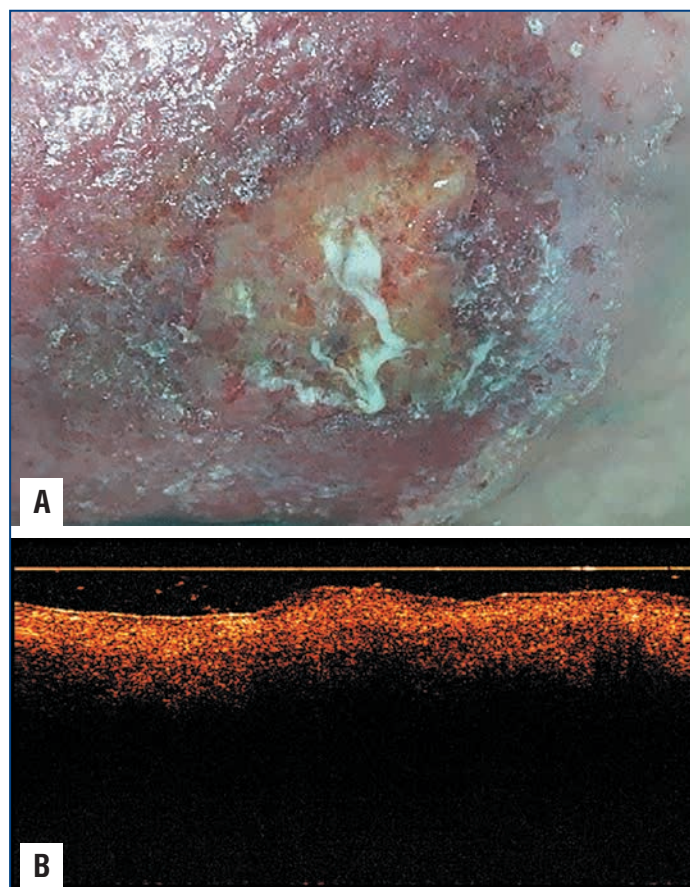


Рис. 2. Пациентка К. Язва после 1,5 мес. комплексной терапии: внешний вид трофического дефекта (А) и вертикально ориентированный «срез» ОКТ тканей, окружающих ТЯ (В)

По данным ультразвукового исследования патологии вен нижних конечностей не выявлено. Общий анализ крови без патологии. Сахар крови 11,0 ммоль/л.

Пациентке проведена коррекция уровня гликемии, назначены системные АБ-препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию, топические АБ- и эпителизирующие препараты в сочетании с диметилсульфоксидом (ДМСО) на кожу вокруг язвенных дефектов.

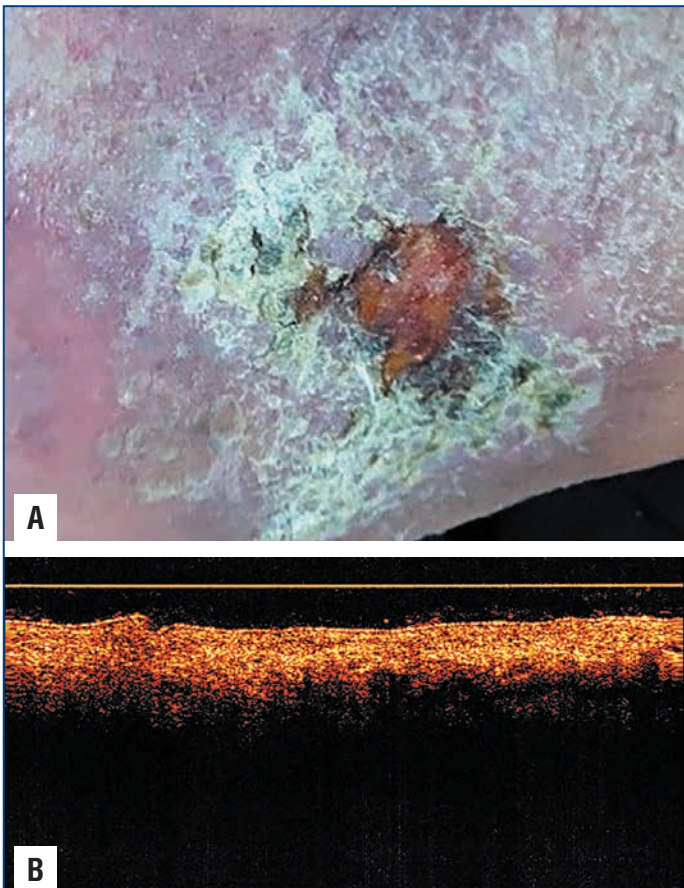


Рис. 3. Пациентка К. Трофическая язва после 1,5 мес. комплексной терапии с добавлением гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина: внешний вид трофического дефекта (А) и вертикально ориентированный «срез» ОКТ тканей, окружающих ТЯ (В)



Рис. 5. Пациентка И. Трофическая язва после 1 мес. комплексной терапии с добавлением гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина

При повторном обращении пациентки через 3 мес. отмечено, что в течение этого времени площадь язвенных дефектов продолжала увеличиваться, в центре элементов формировались новые некротические наслоения, вокруг элементов появились признаки мокнутия и болезненные ощущения (рис. 4).

На фоне повторного курса указанной терапии пациентке был дополнительно назначен препарат гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 4 нед. Отмечена положительная динамика: прекращение образования влажных некротических масс в области дна язвенных дефектов с формированием стабильной сухой корочки на поверхности очагов, начальные явления эпителизации (рис. 5), значительное снижение интенсивности болезненных ощущений.

Пациентка Н., 27 лет, обратилась к врачу с жалобами на наличие язвенных дефектов голени и выраженные болезненные ощущения. Дефекты появились 8 мес. назад на месте травмы кожи (натерла джинсами). Наличие хронических заболеваний отрицает. В анамнезе значительное повышение (в 2 раза) уровня тромбоцитов в общем анализе крови.

По поводу язвенных дефектов неоднократно консультирована хирургом, назначена стандартная терапия (системная АБ-терапия, местное применение левомеколя) — без эффекта. Язвенные дефекты продолжали увеличиваться по площади, болезненность в очагах усиливалась.

На момент первичного осмотра: трофические нарушения локализованы в области внутренней поверхности правой голени, где имеется очаг разлитой инфильтрированной эритемы застойного фиолетово-синюшного цвета с относительно четкими границами, размером около 20 см. По периферии центрального очага располагаются множественные мелкие участки эритемы округлой формы до 0,5 см. В центре очага расположе-



Рис. 4. Пациентка И. Трофическая язва после 3 мес. комплексной терапии без гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина



Рис. 6. Пациентка Н. Трофическая язва перед стартом комплексной терапии



Рис. 7. Пациентка Н. Трофическая язва после 2 нед. комплексной терапии

ны 2 крупных язвенных дефекта размером около 5 см, имеющих тенденцию к слиянию, покрытые слоистыми гнойно-геморрагическими корками коричневого цвета, в центре элементов располагаются гнойно-некротические массы желтоватого цвета (рис. 6).



Рис. 8. Пациентка Н. Трофическая язва после 2 (А) и 4 (В) нед. комплексной терапии с добавлением препарата пиримидинового ряда

По данным УЗИ патологии периферических сосудов не выявлено. В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 109 г/л и эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}/л$, нормальный уровень тромбоцитов и лейкоцитов без отклонений в лейкоцитарной формуле.

На основании данных анамнеза и клинического обследования заподозрена гангренозная пиодермия и рекомендован курс системных ГКС и АБ-препаратов широкого спектра действия, топические комбинированные ГКС и АБ-средства, топические препараты ДМСО, кератолитические средства с целью удаления роговых наслоений и корок, препятствующих эпителизации дефектов, а также топические эмоленты на кожу обеих голеней.

На фоне проведенной терапии через 2 нед. при очередном осмотре отмечалась положительная динамика с частичным очищением язвенных дефектов от корок и некротических масс, снижением выраженности воспалительных изменений в очаге (рис. 7).

Пациентке рекомендовано продолжение проводимой терапии с присоединением курса гидроксипиримидина в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 4 нед.

При очередных осмотрах через 2 и 4 нед. клинически отмечалось уменьшение глубины ТЯ, эпителизация мелких язвенных дефектов «под корочкой», формирование над язвенными дефектами стабильной сухой корки без признаков бактериального инфицирования (рис. 8).

Таким образом, во всех случаях на фоне присоединения к комплексной терапии препарата пиримидинового ряда гидроксипиримидина регистрировалась отчетливая положительная динамика.

Обсуждение

Лечение ТЯ, несомненно, зависит от основной патологии, вызвавшей нарушение микроциркуляции и обмена веществ в области поражения. Так, некоторые методы нормализации гемодинамики, оптимальные при выраженной флегмогипертензии [15], в частности ношение компрессионного трикотажа 3-го класса компрессии, противопоказаны при артериальной недостаточности с развитием язвенных дефектов. Терапия системного васкулита может включать ГКС [16], применения которых стараются избегать

при ПТБ. Однако все ТЯ связаны с нарушением регенерации тканей и имеют высокий риск инфицирования, что обуславливает включение в комплекс терапии соответствующих препаратов. Множественность факторов, провоцирующих образование язвенных дефектов у одного пациента, а также одновременное присутствие нескольких механизмов их образования нередко становятся причиной полипрагмазии и назначения нескольких препаратов, вступающих в нежелательные лекарственные взаимодействия, формирования клинических проявлений дерматита, еще больше усугубляющего трофические нарушения, что способствует прогрессированию ТЯ.

Представленные клинические примеры со сложными, ригидными к терапии ТЯ показали, что традиционная многокомпонентная терапия, несмотря на имеющийся положительный эффект, не всегда способствует прекращению роста и эпителизации язвенных дефектов.

Особенностью гидроксизтилдиметилдигидропиримидина является комплексное воздействие, нивелирующее одновременно несколько элементов патогенеза развития ТЯ, в том числе воспалительный процесс, вне зависимости от исходной этиологии язвообразования. Несомненные преимущества гидроксизтилдиметилдигидропиримидина в благоприятном профиле безопасности даже при совместном назначении с другими средствами, быстром появлении клинического эффекта с отчетливой регенерацией тканей вне зависимости от причин возникновения и патогенеза ТЯ, будь то диабетическая ангио- и нейропатия или ПТБ с прогрессирующей флегмопертензией на фоне диабетической микроангиопатии и ангиита.

Так как указанные группы пациентов могут попадать в поле зрения врачей разных специальностей, важна осведомленность клиницистов о многолетнем позитивном опыте применения препарата пиримидинового ряда при ТЯ самой разной этиологии, а также в лечении ожоговых и раневых дефектов [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительно существующие, полиэтиологичные язвы могут сохраняться длительное время даже на фоне многоком-

понентной терапии и прогрессировать. Препарат гидроксизтилдиметилдигидропиримидина (Ксимедон) обладает комплексным действием, позволяющим достичь лучшего клинического эффекта за счет купирования воспалительного процесса, улучшения микроциркуляции и стимуляции регенерации тканей вне зависимости от этиологии язвенного дефекта и комбинации препаратов, применяемых параллельно. С учетом механизма действия препарата и его универсальности он может быть рекомендован к использованию специалистами различного профиля. ▲

Литература

1. Lal B.K. Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg.* 2015;28(1):3–5. DOI: 10.1053/j.semvasc.2015.05.002.
2. Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342–352. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
3. Hafner J., Buset C., Anzengruber F. et al. Ulcus cruris: Die häufigen, makrovaskulären Ursachen [Leg ulcers (ulcus cruris): The frequent macrovascular causes]. *Ther Umsch.* 2018;75(8):506–514 (in German). DOI: 10.1024/0040-5930/a001032.
4. Shavit E., Alavi A., Sibbald R.G. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):218–226. DOI: 10.1177/1534734618804982.
5. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S124–S138. DOI: 10.2337/dc19-S011.
6. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367–2375. DOI: 10.1056/NEJMra1615439.
7. Shah M., Sachdeva M., Gefri A., Jfri A. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum in solid organ malignancy: a literature review. *Int J Dermatol.* 2020;59(2):154–158. DOI: 10.1111/ijd.14637.
8. Lavery L.A., Oz O.K., Bhavan K., Wukich D.K. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019;36(3):355–359. DOI: 10.1016/j.cpm.2019.02.002.
9. Haque A., Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):580–587. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0754.
10. Marston W.A., Crowner J., Kouri A., Kalbaugh C.A. Incidence of venous leg ulcer healing and recurrence after treatment with endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):525–532. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.02.007.
11. Liu S., He C.Z., Cai Y.T. et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:533–544. DOI: 10.2147/TCRM.S131193.
12. N Amirrah I., Mohd Razip Wee M.F., Tabata Y. et al. Antibacterial-Integrated Collagen Wound Dressing for Diabetes-Related Foot Ulcers: An Evidence-Based Review of Clinical Studies. *Polymers (Basel).* 2020;12(9):2168. DOI: 10.3390/polym12092168.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ



КСИМЕДОН

ГИДРОКСИЭТИЛДИМЕТИЛДИГИДРОПИРИМИДИН

Эффективное средство
ускоряющее регенерацию тканей
с широким спектром применения

- ▶ Ускоряет процессы **регенерации тканей**
- ▶ Сокращает сроки **заживления ран и ожогов**
- ▶ Улучшает **приживление кожных трансплантатов** при аутодермопластике
- ▶ Улучшает **регионарное кровообращение**
- ▶ Нормализует **иммунную систему**
- ▶ Стимулирует **эритро- и лейкопоз**
- ▶ Оказывает **противовоспалительное и антимикробное** действие

Принцип бритвы Оккама в дифференциальной диагностике. Серия клинических наблюдений

Профессор Е.В. Кульчавеня¹⁻³, к.м.н. Д.П. Холтобин^{1,3}, д.м.н. Е.М. Жукова¹

¹ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

³АО Медицинский центр «АВИЦЕННА», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Туберкулез мочеполовой системы за последние 14 лет опустился с первой позиции в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза на вторую. Это привело к формированию ошибочного мнения о потере актуальности урогенитального туберкулеза (УГТ), однако оно не соответствует действительности. В последние годы все чаще у одного пациента диагностируют несколько заболеваний, причем показано взаимоотягчающее влияние сопутствующих патологий.

В статье приводится несколько клинических наблюдений. Пациентка А., 48 лет, обратилась с жалобами на боль в области правой почки и учащенное мочеиспускание. Пациентке 25 лет назад диагностировали мочекаменную болезнь, вторичный пиелонефрит. Туберкулез заподозрили лишь при развитии микроцистиса. Пациент Г., 54 года, болен кавернозным туберкулезом легких. Появившаяся на головке полового члена язву первоначально расценили как туберкулез пениса. Отсутствие эффекта от противотуберкулезной терапии побудило выполнить краевую биопсию, гистологически подтвержден рак. У пациента Т., 33 года, диагностированы туберкулез органов дыхания и образование левой почки, которое также вначале отнесли на счет туберкулеза. На фоне противотуберкулезной химиотерапии выполнили нефрэктомия, гистологически выявлен рак почки.

Урогенитальный туберкулез не имеет патогномичных симптомов, клиническая картина и лабораторные проявления, наряду с общей высокой онкологической настороженностью, заставляют в первую очередь подумать о раке. Неспецифические инфекции мочеполовой системы и злокачественные опухоли могут предвещать туберкулез, сопутствовать ему или развиваться после излечения туберкулеза. Полиморбидность затрудняет своевременную диагностику УГТ.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, рак почки, рак полового члена, мочекаменная болезнь, диагностика.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Жукова Е.М. Принцип бритвы Оккама в дифференциальной диагностике. Серия клинических наблюдений. РМЖ. 2022;7:42–45.

ABSTRACT

Principle of Occam's razor in differential diagnosis. A series of clinical cases

E.V. Kulchavenya¹⁻³, D.P. Kholto bin^{1,3}, E.M. Zhukova¹

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

³AVICENNA Medical Center, Novosibirsk

Genitourinary tuberculosis (GUTB) over the past 14 years has fallen from the first position in the structure of the extrapulmonary tuberculosis prevalence to the second. This led to the formation of a misperception about the relevance loss concerning GUTB, but it does not correspond to reality. In recent years, several diseases have been diagnosed more and more commonly in one patient, showing mutually aggravating effect of concomitant pathologies.

The article provides the following several clinical cases. Patient A., female, 48 years old, complained of pain in the right kidney and frequent urination. Urolithiasis and secondary pyelonephritis was diagnosed 25 years ago. Tuberculosis was suspected only in the microcystis manifestation. Patient G., male, 54 years old, had cavernous pulmonary tuberculosis. The penile ulcer was initially regarded as tuberculosis of the penis. The lack of effect from antitubercular therapy prompted to perform a marginal biopsy, histologically confirmed cancer. Patient T., male, 33 years old, diagnosed with tuberculosis of the respiratory organs and the mass in the left kidney, which was also initially attributed to the role of tuberculosis. During antitubercular chemotherapy, nephrectomy was performed, and kidney cancer was histologically detected. GUTB has no pathognomonic symptoms. Clinical picture and laboratory manifestations, along with the high oncological vigilance, can make think about cancer first. Nonspecific infections of the genitourinary system and malignant tumors can precede tuberculosis, accompany it or develop after the tuberculosis treatment. Besides, multimorbidity makes it difficult to diagnose GUTB in a timely manner.

Keywords: genitourinary tuberculosis, kidney cancer, penile cancer, urolithiasis, diagnosis.

For citation: Kulchavenya E.V., Kholto bin D.P., Zhukova E.M. Principle of Occam's razor in differential diagnosis. A series of clinical cases. RMJ. 2022;7:42–45.

ВВЕДЕНИЕ

За прошедшие несколько лет с начала пандемии COVID-19 во всем мире сократилось число вновь диагностируемых случаев туберкулеза. Это объясняется как ношением масок и ограничением социальных контактов, так и малой доступностью специализированной медицинской

помощи. В пользу последнего говорит резкий рост смертности от туберкулеза [1, 2].

Туберкулез мочеполовой системы за последние 14 лет опустился с первой позиции в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза на вторую, а в некоторых регионах — и на третью [3, 4]. Это привело к фор-

мированию ошибочного мнения о потере актуальности урогенитального туберкулеза (УГТ), однако оно не соответствует действительности [5]. УГТ всегда был сложен для диагностики, а после многолетнего использования в медицинской практике фторхинолонов своевременное распознавание заболевания превратилось в значимую проблему [6].

В последние годы все чаще у одного пациента диагностируют несколько заболеваний. Был разработан даже специальный индекс коморбидности (Charlson comorbidity index) [7] — это проверенный, простой и легко применимый метод оценки риска смерти от сопутствующих заболеваний, который широко используется в качестве предиктора долгосрочного прогноза и выживаемости. Многими исследованиями [8–11] показано взаимооттягивающее влияние сопутствующих заболеваний, как соматических, так и психических.

В дифференциально-диагностическом ряду туберкулеза органов мочеполовой системы на первом месте наряду с неспецифическими инфекциями стоит рак [12–16]. Долгое время считалось, что рак и туберкулез — антагонисты, на этом постулате даже была разработана БЦЖ-терапия, которая сегодня является «золотым стандартом» лечения поверхностного мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с высоким риском рецидива или прогрессирования. БЦЖ — русская транскрипция аббревиатуры *BCG* (*Bacillus Calmette — Guérin*), противотуберкулезной вакцины, названной именами ее создателей. БЦЖ представляет собой лиофилизат *Mycobacterium bovis* — живого ослабленного патогена. Доклинические и клинические исследования показали, что сильный воспалительный ответ на БЦЖ включает несколько этапов: прикрепление микобактерий; внедрение микобактерий в резидентные иммунные клетки, нормальные клетки и опухолевые уротелиальные клетки; БЦЖ-опосредованная индукция врожденного иммунитета, которая управляется клеточной и цитокиновой средой; и опосредованная БЦЖ инициация опухолеспецифического иммунитета [17, 18]. Однако БЦЖ-терапия чревата грозным осложнением — развитием туберкулеза как ближайших к месту введения вакцины органов, так и отдаленных [19–21].

Вместе с тем получены новые экспериментальные данные о том, что *M. tuberculosis* является канцерогеном для человека. Этот патоген может действовать как инициатор и промоутер роста опухоли [22]. Показана причинно-следственная связь между туберкулезом и раком легких и предложена генетическая модель для дальнейшего анализа механизмов канцерогенеза, активируемых туберкулезной инфекцией [23].

Ведение больных нередко основывается на принципе бритвы Оккама. Бритва Оккама — это методологический принцип, гласящий: «Не нужно множить сущее без необходимости». Этот принцип предложил английский монах-францисканец по имени *William of Ockham*. Сохранились скудные первоисточники со словами Оккама: «Что может быть сделано на основе меньшего числа предположений, не следует делать, исходя из большего числа» и «Многообразие не следует предполагать без необходимости». Следуя этому принципу, пациента, пришедшего на прием с готовым диагнозом, не обследуют, не анализируют заново его симптомы, а принимают на веру установленный ранее диагноз. Классическим примером могут быть следующие наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А., 48 лет, обратилась с жалобами на боль в области правой почки и учащенное (40–45 раз днем и 8–10 раз ночью) мочеиспускание. Считает себя больной в течение 25 лет, когда впервые появились почечная колика справа, пиурия, дизурия. Диагностировали мочекаменную болезнь, вторичный пиелонефрит. В дальнейшем не реже 2–3 раз в год возникали обострения пиелонефрита, которые купировались антибиотиками. От операции по удалению камня больная отказывалась. Четыре года назад к типичной картине обострения пиелонефрита присоединились дизурия, нарастающая поллакиурия. Появившиеся симптомы, в сущности, укладывались в клиническую картину хронического заболевания, и дополнительное обследование пациентке не проводили, диагноз, соответственно, не меняли. Шесть месяцев назад, когда частота мочеиспу-

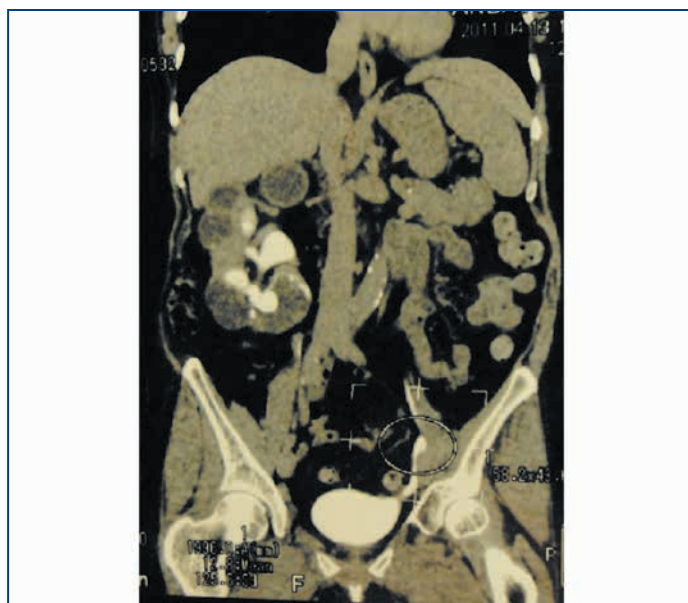


Рис. 1. Компьютерная томограмма больной А. Множественные полости правой почки, расцененные первоначально как ретенционные, и коралловидный камень



Рис. 2. Операционный материал больной А. Множественные каверны почки, сморщенный мочевой пузырь, коралловидный камень

сканий практически лишила пациентку социальной жизни, а в анализах мочи наряду с пиурией появилась гематурия, впервые подумали о туберкулезе. В первой же порции мочи была идентифицирована *M. tuberculosis*. Больная согласилась на хирургическое лечение. В силу выраженного деструктивного процесса и формирования коралловидного камня органосохраняющая операция была невозможна, объем мочевого пузыря был предельно мал (58 мл), поэтому выполнили нефруретерцистэктомия с одномоментной кишечной пластикой мочевого пузыря. На рисунке 1 приведена компьютерная томограмма, на рисунке 2 — почка с крупными кавернами и коралловидный камень.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Г., 54 года, болен кавернозным туберкулезом легких, по поводу чего получает лечение у фтизиатра. Отметил появление на головке полового члена язвы, но постеснялся сказать об этом врачу и 2 мес. самостоятельно использовал маゼвые повязки, но безрезультатно. Тогда больной все же пожаловался доктору, который, осмотрев язву, счел ее проявлением генерализованного туберкулеза с поражением наряду с органами дыхания полового члена (классическое проявление принципа бритвы Оккама — не стал множить сущности). Пациенту продолжили полихимиотерапию, добавили противотуберкулезные препараты местно. Поскольку эффекта не было, направили на консультацию к урологу, который посредством краевой биопсии подтвердил рак полового члена. Внешний вид пациента представлен на рисунке 3, цитологическая картина — на рисунке 4.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Т., 33 года, обследован по поводу жалоб на сильную слабость, потливость, общее недомогание, боль в поясничной области, повышение температуры тела в вечернее время. Выполнили компьютерную томографию легких, которая показала наличие слева в нижней доле множественных мелкоочаговых теней, паравerteбрально — плевральный выпот. При исследовании мокроты найдена *M. tuberculosis*, резистентная к рифампицину. Установлен диагноз: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулезный левосторонний косто-диафрагмальный плеврит. МБТ+».

Пациенту начата стандартная полихимиотерапия по IV режиму. Поскольку пациент жаловался на боль в области почки, выполнили компьютерную томографию органов брюшной полости с контрастированием. Обнаружили в левой почке в верхней трети объемное образование с деформацией наружного края размером 49×41×44 мм, с перегородкой в структуре и неоднородной плотностью содержимого; образование отдавливало верхнюю группу чашечек (рис. 5).

Опять же, исходя из принципа бритвы Оккама, первоначально полученную картину расценили как проявление генерализованного туберкулеза, охватывающего почки наряду с органами дыхания. Однако пациента направили на консультацию к онкоурологу, который предположил сложную кисту левой почки 4 ст., не исключая, впрочем, и злокачественное новообразование левой почки.

После подбора противотуберкулезных препаратов, убедившись в их хорошей переносимости, пациенту выполнили



Рис. 3. Рак полового члена у пациента Г. 54 лет, больного туберкулезом легких

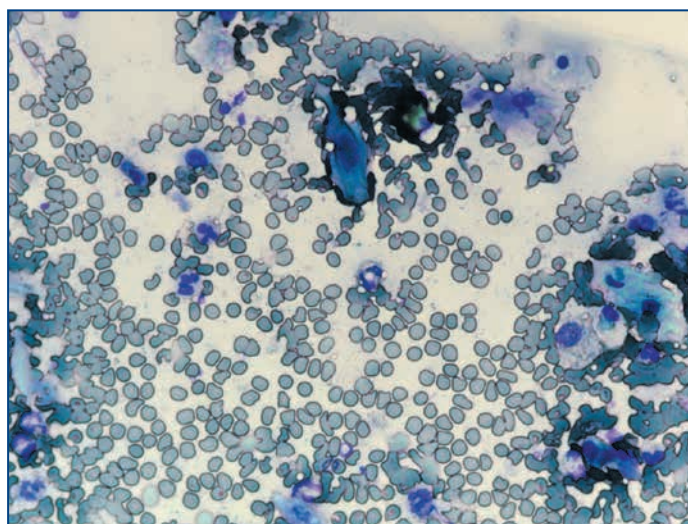


Рис. 4. Цитологическая картина язвы пациента Г. 54 лет: видны атипичные клетки плоскоклеточного рака

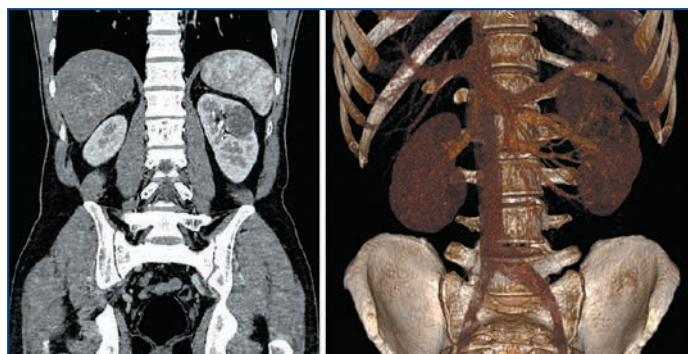


Рис. 5. Пациент Т. 33 лет. Компьютерная томограмма с болюсным контрастированием: образование в верхнем полюсе левой почки

лапароскопическую нефрэктомия. При патоморфологическом исследовании в ткани почки обнаружены очаговая воспалительная инфильтрация и фиброз. В мочеточнике присутствовала гиперплазия уротелия, очаговая мононуклеарная инфильтрация, признаки фиброза в стенке. В кистозном образовании виден фиброз, гиалиноз и мультифокальный гемосидероз в капсуле и септах, участки разрастаний светлого

эпителия с умеренным полиморфизмом ядер, в некоторых клетках — с крупными ядрами и значительной нуклеолой. Эпителиоциты формируют солидные гнезда, ацинарные и микрокистозные структуры, иногда с сосочковыми разрастаниями. Митозы редкие. Множественные кровоизлияния. Заключение: «Признаков туберкулеза не найдено. Морфологическая картина соответствует светлоклеточному раку почки (Т3а, N0), ISUP grade 2».

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных клинических примеров, дополнительные или новые симптомы врачи склонны объяснять основным заболеванием, а не искать сопутствующую патологию. Туберкулез имеет тенденцию скрываться под картиной рака и предрасполагать к развитию злокачественной опухоли [24–26]. Выполнение расширенной нефрэктомии по поводу предполагаемого рака почки, который при гистологическом исследовании операционного материала оказывается туберкулезом, без неoadъювантной полихимиотерапии чревато грозными осложнениями, вплоть до молниеносной генерализации туберкулеза [13, 27–30]. Полиморбидность, характерная для современного пациента, весьма затрудняет постановку диагноза и подбор альтернативной терапии. В недавней статье [31] описан случай множества заболеваний у 46-летней женщины. Пациентка, страдающая диабетом 1 типа, заболела новой коронавирусной инфекцией. На 4-й день состояние резко ухудшилось, на фоне кетоацидоза развился септический шок, абсцесс *m. iliopsoas*, эмфизематозный пиелонефрит. Поскольку пациентка проживала в регионе с высокой заболеваемостью туберкулезом, где стандарт подразумевает обследование на туберкулез всех пациентов, ей также было выполнено исследование мочи на *M. tuberculosis* молекулярно-генетическим методом, которое дало положительный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, надо отметить, что полиморбидность затрудняет своевременную диагностику УГТ. Так как УГТ не имеет патогномичных симптомов, клиническая картина и лабораторные проявления, наряду с общей высокой онкологической настороженностью, заставляют в первую очередь подумать о раке. Неспецифические инфекции мочеполовой системы и злокачественные опухоли могут предвещать туберкулез, сопутствовать ему или развиваться после излечения туберкулеза. Поэтому врачам-клиницистам не следует забывать о возможных дифференциальных диагнозах и проводить диагностику с прицелом на несколько заболеваний, учитывая, что несвоевременная диагностика заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений. Все вышеизложенное подтверждается приведенными клиническими наблюдениями пациентов с полиморбидной патологией.

Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022;3(100):6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Epidemiological situation in tuberculosis during the COVID-19 pandemic — 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022;3(100):6–12 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Global tuberculosis report 2021 (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (access date: 16.04.2022).

3. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003;4(80):13–15. [Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrapulmonary localization in Western Siberia. Problems of tuberculosis and lung diseases. 2003;4(80):13–15 (in Russ.)].
4. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемиологической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2009;10(86):27–31. [Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemic situation of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East. Tuberculosis and Lung Diseases. 2009;10(86):27–31 (in Russ.)].
5. Mehta K.P., Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. Future Microbiol. 2020;15:159–162. DOI: 10.2217/fmb-2019-0323.
6. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. World J Urol. 2020;38(1):89–94. DOI: 10.1007/s00345-019-02767-x.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
8. Zhang F., Wong C., Chiu Y. et al. Prognostic impact of comorbidity measures on outcomes following acute coronary syndrome: A systematic review. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14345. DOI: 10.1111/ijcp.14345.
9. Bernstein C.N., Nugent Z., Shaffer S. et al. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(5):637–651. DOI: 10.1111/apt.16444.
10. Rockenschaub P., Hayward A., Shallcross L. Antibiotic Prescribing Before and After the Diagnosis of Comorbidity: A Cohort Study Using Primary Care Electronic Health Records. Clin Infect Dis. 2020;71(7):e50–e57. DOI: 10.1093/cid/ciz1016. PMID: 31631225.
11. González-Robles A., Díaz-García A., Miguel C. et al. Comorbidity and diagnosis distribution in transdiagnostic treatments for emotional disorders: A systematic review of randomized controlled trials. PLoS One. 2018;13(11):e0207396. DOI: 10.1371/journal.pone.0207396.
12. Chandran S., Rahman A., Norris J.M. et al. Diagnostic pitfalls of urogenital tuberculosis. Trop Med Int Health. 2021;26(7):753–759. DOI: 10.1111/tmi.13583.
13. Chaker K., Chakroun M., Gharbi M., Chebil M. Renal tuberculosis mimicking renal cell carcinoma: a case report. J Med Case Rep. 2019;13(1):139. DOI: 10.1186/s13256-019-2073-0.
14. Saini A., Yadav G., Gothwal M. et al. Tuberculosis and ovarian malignancy: Sometimes mimics, sometimes coexists. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(6):945–949. DOI: 10.1111/jog.14223.
15. Chaabouni H., Féki J., Elleuch E. et al. Tuberculosis and non-pulmonary malignancies: study of ten cases. Tunis Med. 2018;96(6):343–347.
16. Sivanandam S.E., Poonkodi M., Venkatesh U. et al. Solitary tubercular renal cyst in a postpartum lady masquerading as an infected giant renal cyst with urosepsis. Indian J Pathol Microbiol. 2022;65(1):170–172. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_228_20.
17. Pettenati C., Ingersoll M.A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. Nat Rev Urol. 2018;15(10):615–625. DOI: 10.1038/s41585-018-0055-4.
18. Van Puffelen J.H., Keating S.T., Oosterwijk E. et al. Trained immunity as a molecular mechanism for BCG immunotherapy in bladder cancer. Nat Rev Urol. 2020;17(9):513–525. DOI: 10.1038/s41585-020-0346-4.
19. Bajramovic S., Alic J., Skopljak E. et al. Renal Tuberculosis Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Immunotherapy for the Treatment of Bladder Cancer. Med Arch. 2020;74(2):146–150. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.146-150.
20. Colomba C., Rubino R., Mantia G. et al. Clinical use of BCG and its complications: a case series. Infez Med. 2021;29(1):123–129.
21. Green D.B., Kawashima A., Menias C.O. et al. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. Radiographics. 2019;39(1):80–94. DOI: 10.1148/rg.2019180014.
22. Roy D., Ehtesham N.Z., Hasnain S.E. Is Mycobacterium tuberculosis carcinogenic to humans? FASEB J. 2021;35(9):e21853. DOI: 10.1096/fj.202001581RR.
23. Nalbandian A., Yan B.S., Pichugin A. et al. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. Oncogene. 2009;28(17):1928–1938. DOI: 10.1038/onc.2009.32.
24. Kulchavenya E., Kholobin D. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis. Ther Adv Urol. 2015;7(6):331–338. DOI: 10.1177/1756287215592604.
25. Kumar S., Shankaregowda S.A., Choudhary G.R., Singla K. Rare presentation of genitourinary tuberculosis masquerading as renal cell carcinoma: a histopathological surprise. J Clin Imaging Sci. 2014;4:26. DOI: 10.4103/2156-7514.133259.
26. Kulchavenya E., Kholobin D. Prostate Tuberculosis as Predisposition for Prostate Cancer. Clin Res Infect Dis. 2015;2(1):1014–1016.
27. Panwar A., Ranjan R., Drall N., Mishra N. Pseudotumor presentation of renal tuberculosis mimicking renal cell carcinoma: a rare entity. Turk J Urol. 2016;42(3):206–209. DOI: 10.5152/tud.2016.91129.
28. Androulaki A., Papatheomas T.G., Liapis G. et al. Inflammatory pseudotumor associated with Mycobacterium tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2008;12:607–610. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.12.011.
29. Sarf I., Dahami Z., Dakir M. et al. A new case of pseudotumoral renal tuberculosis. Ann Urol (Paris). 2001;35:34–36. DOI: 10.1016/S0003-4401(01)80009-7.
30. Singh S.K., Singh A., Kumar A. Unusual presentation of tuberculosis in the form of a bilateral renal pseudotumor. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016;27(1):161–163. DOI: 10.4103/1319-2442.174201.
31. Bilge M., Akilli I.K., Isgoren F. et al. Coexistence of emphysematous pyelonephritis related to renal tuberculosis, iliopsoas abscess and COVID-19 pneumonia presenting as diabetic ketoacidosis; a case report and review of the literature. Grand J Urol. 2022;57:80–84. DOI: 10.5505/GJU.2022.57441.



XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023»

09–10 февраля 2023 г.

Москва, ул. Пречистенка, 16, Центральный дом ученых РАН

Основные научно-практические направления конференции

Обсуждаем Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов»

Обсуждаем клинические рекомендации Минздрава России по фармакотерапии урологических заболеваний

Школа по **клинической фармакологии для урологов**

Школа по рациональной фармакотерапии **андрологических заболеваний**

Школа по рациональной фармакотерапии **инфекции почек и мочевыводящих путей**

Школа по рациональной фармакотерапии **мочекаменной болезни**

Школа по рациональной фармакотерапии в **нефрологии**

Школа по рациональной фармакотерапии в **онкоурологии**

Программа конференции подана для аккредитации в Координационный Совет НМО

Генеральный
информационный
спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор
выставочной
экспозиции:



Регистрация
на сайте

www.uroconf.ru



Участие для врачей бесплатное.

По вопросам участия обращаться в компанию
АМИ «Медфорум», Наталья Наумова
n.naumova@medforum-agency.ru, +7 (903) 220-29-20

Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») — победитель Национальной премии «Товар года 2022» в номинации «Восстановление тканей хряща суставов, российский производитель» (пресс-релиз)

Торговая марка «Хондрогард®» стала победителем Российской Национальной премии «Товар года 2022» в номинации «Восстановление тканей хряща суставов, российский производитель».

Хондрогард® — это парентеральная форма высокоочищенного хондроитина сульфата для внутримышечного и внутрисуставного введения, на российском фармацевтическом рынке присутствует с 2012 г. и применяется у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника [1]. Хондрогард® помогает сохранять здоровье суставов на всех стадиях заболевания, от ранних симптомов до эндопротезирования, включая период реабилитации [2]. Обширная обновляемая доказательная база препарата отмечена в 2021 г. экспертами [3]. Эффективность применения Хондрогарда у пациентов с остеоартритом показана в целом ряде исследований [3] и метаанализе [4].

2022 год ознаменовался для бренда «Хондрогард®» новыми публикациями о результатах работ, посвященных подходам к стратификации боли, в том числе постковидной боли, решениям в терапии боли [5–7] и терапевтической эффективности Хондрогарда при лечении нейроревматологических осложнений COVID-19 [8]. В 2022 г. выполнено исследование механизма действия и эффективности Хондрогарда при остеоартрите во время COVID-19 и в постковидном периоде [9]. Парентеральный хондроитина сульфат включен в клинические рекомендации Минздрава России 2021 и 2020 гг. [10–13]. Медицинские и правовые аспекты применения стандартизированной высокоочищенной формы хондроитина сульфата в амбулаторно-поликлинической практике одобрены экспертами [14].

О компании «ФармФирма «Сотекс»

Портфель ЗАО «ФармФирма «Сотекс» включает свыше 200 наименований лекарственных средств. Основные направления: ревматология, неврология, онкология, нефрология, психоневрология. Продукция компании «Сотекс» поставляется в 20 стран ближнего и дальнего зарубежья, включая государства — члены ЕС.

Литература

1. Шавловская О.А. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(3):30–37. DOI: 10.17116/jnevro202212203130.
2. Торшин И.Ю., Минов Т.Б., Загородний Н.В. и др. Периоперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(1):162–169. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.136.
3. Лиля А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В. и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. РМЖ. 2021;6:68–74.
4. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388–399. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
5. Шавловская О.А., Сарвилина И.В., Громова О.А. и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):87–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-87-95.
6. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97.
7. Лиля А.М., Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А. Важные аспекты терапии остеоартрита в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(1):108–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-108-114.
8. Сарвилина И.В., Лиля А.М., Громова О.А. и др. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. Современная ревматология. 2022;16(2):92–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-92-98.
9. Sarvilina I., Dydykina I., Lila A. Effectiveness and safety of parenteral form of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis in the post-COVID period. (Электронный ресурс.) URL: https://virtual.wco-iof-esceo.org/sites/wco_22/pdf/WCO22-AbstractBook.pdf.
10. Клинические рекомендации. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1.
11. Клинические рекомендации. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/600_2.
12. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1.
13. Клинические рекомендации. Коксартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1.
14. Медицинские и правовые аспекты соблюдения клинических рекомендаций Минздрава России в амбулаторно-поликлинической практике (интервью с экспертами). РМЖ. 2022;3:64–69.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2023 году!

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии!

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрон). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020
2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21(7(12)):1641-1646.
5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla B, et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП-005845. Торговое наименование: Акинзео®. Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палоносетрон. Лекарственная форма: Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA055. Показания к применению: Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. С осторожностью: у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. Способ применения и дозы: Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50 %. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. Дети. Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. Пациенты с нарушением функции почек. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. Пациенты с нарушением функции печени. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточности тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. Побочные эффекты. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,8%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. Инфекции и инвазии. Редко: цистит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. Нарушения психики. Нечасто: бессонница; редко: острый понос, смена настроения, нарушение сна. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гистестезия. Нарушения со стороны органов чувств. Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нечасто: аритмогенная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, аритмогенная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кровообращения. Нечасто: гипотензия; редко: гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы. Нечасто: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. Нарушения со стороны опорно-двигательной системы. Нечасто: алопеция, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Редко: боль в спине. Общие нарушения. Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкуса, изменение восприимчивости. Специальные указания. Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлинённый интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. Передозировка. Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. Серотониновый синдром. Связанные с случаями серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норэпинефрина и серотонина (ИОЭНС)). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. Синдром удлиненного интервала QT. В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хемия/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2020-v03-print, Дата одобрения: 26.01.2021

ООО «Берлин-Хемия/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ