



№ 1 (31)
лютий 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України[®]

Здоров'я нації — добробут держави

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



Доктор медицинских наук,
профессор
Валерий Бойко

Особенности клинической,
лабораторной
и инструментальной
диагностики
гематом брыжейки
у пациентов с закрытой
травмой живота

Читайте на сторінці **6**



Кандидат медицинских
наук
Петр Зинич

Случай симультанного
хирургического лечения
фолликулярной карциномы
щитовидной железы
и ее метастазов в шейном
отделе позвоночника

Читайте на сторінці **23**



Доктор медицинских наук,
профессор
Елена Клигуненко

Этиопатогенетические
принципы восполнения
кровопотери

Читайте на сторінці **31**



Кандидат медицинских наук
Яков Фищенко

Применение
радиочастотной нейроработы
при дегенеративном
остеоартрозе тазобедренного
и коленного суставов

Читайте на сторінці **44**

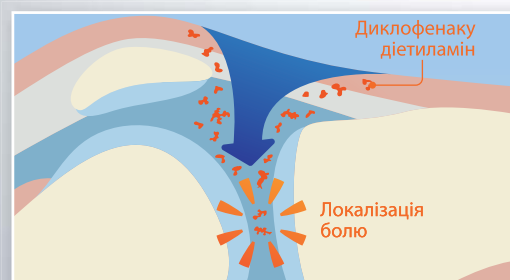
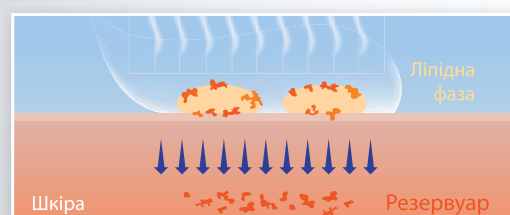
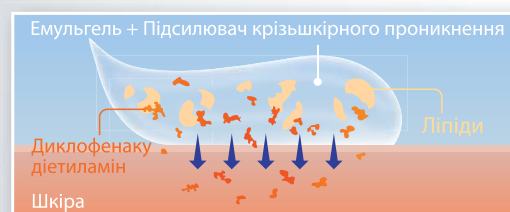


Доктор медицинских наук,
профессор
Микола Грицай

Атипичные формы хронического
гематогенного остеомиелита:
абсцес Броди и склерозирующий
остеомиелит Гарре

Читайте на сторінці **46**

Зменшення болю у суглобах до **12 годин** без таблетки^{1,2}



Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою^{3,4}

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру⁵⁻⁸

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- На відміну від таблеток, що потрапляють у шлунок, Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:
1. Chou R. et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comp. Effect. Rev. No. 38. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC076-EF, 2011. 2. Predel HG, et al. Med Sci Sports Exerc 2012;44:1629–36. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% — Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac/Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% — Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information, 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. РП. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. Імпорт та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ЛаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.Б.» Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ЛаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.Б.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oaх70065@gsk.com. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOL/0014/17, дата виготовлення: березень 2017 р.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1,2,*}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; *допоміжні речовини:* натрію хлорид, династрію едетат, натрію сульфід безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; *допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Таблетки: короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїздах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анальгетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту; печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаминаз; головний біль, запаморочення, судоми, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинфілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаелла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, експлозивний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** Розчин для ін'єкцій: рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Таблетки: максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.apteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонг-Дарниця розчину для ін'єкцій.
*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Клінічна ефективність і безпека кеторолаку в післяопераційному знеболенні

Анестезія завжди була і є важливим компонентом періопераційного ведення пацієнтів. Усім відомо, що недостатньо купірований післяопераційний біль – серйозний стресовий фактор, пов'язаний із затримкою мобілізації хворого та його відновлення після операції, підвищенням ризику розвитку ускладнень (серцево-судинних, тромбоемболічних, інфекційних тощо), збільшенням тривалості госпіталізації та вартості лікування, зростанням вірогідності хронізації больового синдрому. На жаль, незважаючи на наявність величезної кількості сучасних аналгетиків, проблема купірування післяопераційного болю досі не втрачає своєї актуальності. Різноманітність механізмів патогенезу больового синдрому не дозволяє ефективно усувати його лише за допомогою одного аналгетика. Цього можна досягти лише за умови ефективного впливу на всі складові (формування, проведення та сприйняття) больового синдрому, що називають мультимодальною, або багатокomпонентною, аналгезією.

Як відомо, больовий імпульс виникає на периферії внаслідок стимуляції ноцицепторів. Далі через ланцюжок нейронів імпульс передається до відповідних соматосенсорних зон кори головного мозку, де, власне, і формується больове відчуття. Відповідно до перерахованих складових виділяють кілька основних етапів формування сприйняття болю: ноцицепція (стимуляція больових рецепторів), трансмісія (передача імпульсу по ланцюжку нейронів) і перцепція (формування больового сприйняття на рівні кори головного мозку).

Високої ефективності аналгезії у відповідь на пошкодження можна досягти за умови впливу на всі з перерахованих ланок цього шляху, тобто на рівні ноцицепторів, проведення імпульсу та центральної нервової системи.

Що стосується післяопераційного больового синдрому, то він ініціюється хірургічною травмою тканин (розріз, розсічення, здавлювання тощо) і прямим пошкодженням нервових волокон. Травма тканин викликає локальне вивільнення багатьох медіаторів болю – простагландинів, лейкотрієнів, кінінів тощо. Медіатори запалення не лише передають сигнал про травму тканин ноцицепторам, а й на деякий час підвищують їхню чутливість до больових (гіпералгезія) і не больових (алодинія) стимулів.

Отже, при післяопераційному болю на особливу увагу заслуговує периферичний компонент формування больового синдрому, зокрема тканинне запалення.

Призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) до проведення оперативного втручання запобігає розвитку запалення, а отже, знижує вираженість сенситизації. Тож ефекти НПЗП реалізуються не тільки за рахунок купірування існуючого болю, а й завдяки його запобіганню.

Маючи чітке уявлення про механізми формування болю, повернімося до питання мультимодальної аналгезії. Вираженість запалення на периферії, а отже, і вираженість гіпералгезії можна зменшити за рахунок застосування НПЗП. Виконання протизапальних блоkad місцевими анестетиками дає можливість розірвати проведення больового імпульсу на рівні першого нейрона. На рівні задніх рогів спинного мозку ефективні опіоїди, кетамін, НПЗП, трициклічні антидепресанти. На рівні опіатної антиноцицептивної системи найефективніші опіоїди, трициклічні антидепресанти. Одночасно діючи на кілька вищевказаних точок, можна досягти максимального клінічного результату, не перевищуючи безпечних дозувань препаратів.

Ще зовсім недавно основним методом контролю післяопераційного болю були опіоїди. Ці препарати – доволі потужні аналгетики, проте внаслідок вузького терапевтичного інтервалу й високої небезпеки розвитку побічних ефектів (дихальна депресія, тривала седация, нудота, блювота, свербіж шкіри, затримка сечі, порушення кишкової перистальтики тощо) їх широкое застосування обмежене. Як ефективну та більш безпечнішу альтернативу було запропоновано мультимодальний підхід до лікування післяопераційного болю. Він передбачає використання кількох методів аналгезії, що впливають на різні ланцюги патогенезу больового синдрому.

Як зазначалося вище, у патогенезі післяопераційного болю особливу роль відіграє периферична частина ноцицептивного ланцюга, тому в схему аналгезії важливо включати засоби, що пригнічують місцеве запалення і/або активність ноцицепторів. Перевагою НПЗП є здатність ефективно впливати на кілька рівнів формування больового синдрому – периферичного й центрального, тоді як багато інших аналгетиків діють тільки на центральному рівні. Ця властивість НПЗП дозволяє їм не тільки ефективно купірувати гострий біль, а й запобігати формуванню хронічного больового синдрому за рахунок пригнічення центральної та периферичної сенситизації.

Згідно із сучасними рекомендаціями з лікування болю у післяопераційному періоді (PROSPECT, рекомендації Європейської асоціації з вивчення болю) найперше слід використовувати НПЗП. Їх необхідно призначати починаючи від болю малої інтенсивності й закінчуючи вираженим болем, що потребує паралельного застосування опіатів.

Сьогодні отримано велику кількість доказів, що традиційні НПЗП є ефективними засобами для лікування гострого післяопераційного болю. Якщо пацієнт продовжує скаржитися на біль, аналгетичний ефект НПЗП посилюють за рахунок призначення препаратів, що впливають на інші ланки проведення больового імпульсу – у цьому й полягає принцип мультимодальності. Застосування мультимодальної аналгезії дає можливість зменшити потребу в опіатах і, відповідно, знизити ризик розвитку небажаних явищ, пов'язаних з їх прийомом.

Сьогодні на допомогу лікарям приходить велика кількість НПЗП, які розрізняються за ефективністю і спектром небажаних ефектів. Коли йдеться про безпеку НПЗП, необхідно наголосити, що селективність препарату щодо ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) багато в чому визначає, з боку яких органів та систем виникнуть побічні ефекти. Наприклад, неселективні НПЗП справляють гастротоксичні ефекти, здатні погіршити роботу нирок. З іншого боку, більш сучасні високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (насамперед коксиби) збільшують ризик кардіоваскулярних подій за рахунок тромботичних ускладнень. Тоді як лікарю вибрати оптимальний препарат, дотримуючись балансу ефективності та безпеки? Результати численних клінічних досліджень та метааналізів свідчать про те, що НПЗП із середнім показником селективності стосовно ЦОГ-2 значною мірою позбавлені небажаних явищ, властивих як неселективним, так і високоселективним НПЗП.

До таких препаратів можна віднести кеторолак, аналгетичний ефект якого пов'язаний із неселективним пригніченням активності ЦОГ у периферичних тканинах та інгібуванням синтезу простагландинів. Однак лише цим дія кеторолаку не обмежується.

Наприклад, встановлено, що під час введення зовсім невеликої дози кеторолаку (1 мг) рівень простагландину E₂ не знижується, проте аналгезія настає. Це дало змогу припустити наявність додаткових центральних механізмів дії препарату. Є дані про те, що аналгетичний ефект кеторолаку опосередковується в тому числі блокадою спінальної ЦОГ-1, яка бере участь у процесах формування болю та сенситизації, тому його нейроаксальне введення може виявитися перспективним під час післяопераційного знеболення (Zhu, 2002).

Аналгезуючий ефект кеторолаку зіставний із дією наркотичних аналгетиків. Так, С. R. Brown і співавт. (2004), які порівнювали ефективність аналгетиків за критерієм NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання клінічного ефекту), встановили схожі результати при застосуванні 30 мг кеторолаку внутрішньом'язово (NNT 3,4), 10 мг морфіну внутрішньом'язово (NNT 2,9) і 100 мг трамадолу перорально (NNT 4,8).

І. Cepeda і співавт. (2005) зазначають, що при гострому болю 30 мг кеторолаку приблизно еквівалентні за своєю ефективністю 10 мг морфіну. Згідно з даними дослідження, проведеного С. R. Brown і співавт. (1990), у якому порівнювали ефективність кеторолаку й морфіну в купіруванні післяопераційного болю середньої та сильної інтенсивності, знеболювальний ефект кеторолаку в еквівалентних дозах виявився навіть більш вираженим, аніж у морфіну.

Однією з найбільш масштабних робіт з оцінки ефективності й безпеки кеторолаку в післяопераційному

знеболенні став метааналіз G. de Oliveira і співавт. (2012), у який було включено 13 рандомізованих клінічних досліджень за участю 782 пацієнтів. Препарат вводили одноразово в дозі 30 або 60 мг. Було встановлено, що порівняно з плацебо препарат знижував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у 2-3 рази. Це дозволяло зменшити дозу наркотичних аналгетиків у післяопераційному періоді в середньому в 1,7 раза порівняно з плацебо з аналогічним зменшенням частоти побічних ефектів опіоїдів. Частота розвитку нудоти й блювоти при використанні кеторолаку була в 2 рази нижчою, ніж при застосуванні наркотичних аналгетиків.

Підвищити ефективність кеторолаку при болю середньої та високої інтенсивності дає змогу його комбіноване застосування з парацетамолом, оскільки ці препарати мають різні механізми дії. Аналіз результатів сучасних досліджень свідчить про те, що така комбінація забезпечує більш виражену аналгетичну дію порівняно з ізольованим використанням цих препаратів (Ong et al., 2010).

Кеторолак з успіхом застосовують і для попереджувальної аналгії. Так, у дослідженні Lenz і Raeder (2008) внутрішньовенне введення кеторолаку в дозі 30 мг до операції значно знижувало інтенсивність болю через 30 хв після її завершення, зменшувало потребу в опіоїдах у перші 4 год і забезпечувало більш швидку готовність пацієнтів до переведення з відділення реанімації та інтенсивної терапії порівняно з пероральним етрикоксібим у дозі 120 мг.

Деякі побоювання фахівців стосовно періопераційного використання НПЗП пов'язані з підвищенням кровоточивості. Gobble і співавт. (2014) на підставі проведеного метааналізу (27 досліджень, 2314 пацієнтів) уперше показали, що кеторолак не підвищує ризик періопераційної крововтрати при достатньому контролі болю. Автори дослідження дійшли висновку, що кеторолак слід розглядати як препарат вибору для контролю періопераційного болю, особливо за необхідності обмеженого використання опіоїдів.

Важливим чинником при виборі НПЗП є оцінка їхньої безпеки. У багаточетровому європейському дослідженні з оцінки безпеки кеторолаку було продемонстровано, що під час призначення препарату впродовж 5 днів у рекомендованих дозах ризик хірургічних кровотеч не перевищує 1%, шлунково-кишкових кровотеч – 0,04%, гострого ушкодження нирок – 0,09%, розвитку алергічних реакцій – 0,12% (Forrest et al., 2002).

Як і у випадку з іншими НПЗП, під час призначення кеторолаку слід враховувати протипоказання. Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency – ЕМЕА) у 2006 р. опублікувало обмежувальні документи щодо побічних ефектів НПЗП. Так, зазначається, що призначення НПЗП протипоказано при гострій пептичній виразці або гастроінтестинальній кровотечі, запальних захворюваннях кишечника, тяжких алергічних реакціях в анамнезі у відповідь на застосування аспірину або НПЗП, тяжких порушеннях функції печінки, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, патології периферичних артерій, цереброваскулярних захворюваннях, після аортокоронарного шунтування. Забороняється комбіноване застосування двох і більше НПЗП, оскільки в такому разі ризик розвитку побічних ефектів істотно зростає. Крім того, не слід перевищувати допустимі дози, кратність і тривалість застосування НПЗП. У разі неефективності знеболення необхідно додати препарати з інших класів, рекомендованих для мультимодальної аналгезії.

Вітчизняна фармацевтична компанія «Дарниця» пропонує кеторолак пролонгованої дії (Кетолонг-Дарниця®). Завдяки поєднанню активної речовини з полімерною субстанцією (полівінілпіролідом) забезпечується пролонговане вивільнення кеторолаку, що дозволяє досягти більшої стабільності й тривалості аналгезуючого ефекту – до 8-12 год (для порівняння: тривалість дії непродлонгованих форм кеторолаку становить менш ніж 4-6 год). Завдяки більшій тривалості дії застосування препарату Кетолонг-Дарниця® допомагає не лише зменшити кратність ін'єкцій до 1-3 раз на добу, а й сумарну добову потребу в препараті, що приводить до суттєвого зниження частоти виникнення побічних ефектів.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
 - При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
 - на 6 місяців – 660 грн
 - на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: **+ 380 (44) 364-40-28**,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
www.health-ua.com

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечникова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **В'ячеслав Килимчук**

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: **zu@health-ua.com**; **www.health-ua.com**

Контактні телефони:

Редакція **(044) 521-86-97**
Відділ маркетингу **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**

Підписано до друку березень 2018

Газету віддруковано у ДП «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50.

Замовлення № Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс **37631**

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Епідеміологія та фактори ризику несприятливих наслідків у пацієнтів із післяопераційними ускладненими абдомінальними інфекціями, які отримували тайгециклін: результати когортного проспективного дослідження

Одними з найпоширеніших ускладнень в абдомінальній хірургії є внутрішньочеревні інфекції. Протягом багатьох років їх найчастішими етіологічними чинниками були ентеробактерії, однак в останні роки, за даними низки досліджень, дедалі більшу роль у виникненні післяопераційних абдомінальних інфекцій (ПАІ) відіграють ентерококи, особливо *Enterococcus faecium*. Цей мікроорганізм доволі стійкий до антибіотиків, які зазвичай використовують при ПАІ емпірично. Отже, виникає потреба в застосуванні препаратів, що більш активні стосовно ентерококів, принаймні *in vitro*. Зокрема, до них належать глікопептиди, ліпопептиди та оксазолідинони. Хорошу активність *in vitro* проти *E. faecium* та ентеробактерій, у тому числі штамів, що продукують β-лактамази з розширеним спектром (ESBL), а також достатню високу клінічну ефективність при абдомінальних інфекціях продемонстрував тайгециклін – представник антибіотиків класу гліцилциклінів. Це проспективне дослідження було присвячено оцінці ефективності тайгецикліну у хворих із ПАІ, а також визначенню прогностичних маркерів.

Пацієнти та методи

Було проведено проспективне спостереження когорти хворих з ускладненими ПАІ, які отримували лікування тайгекліном у монотерапії чи у складі комбінованої антибіотикотерапії.

Усіх пацієнтів обстежували інфекціоніст та хірург щоденно протягом усього періоду госпіталізації, а потім через 4-6 тиж після виписки. У кожному випадку виконували низку бактеріологічних досліджень: крові – двічі, сечі – однократно, матеріалу безпосередньо з вогнища інфекції (жовч, очеревинна рідина тощо, зібрані під час хірургічного втручання та через дренажі) – тричі. Також були здійснені всі необхідні аналізи крові (загальний, біохімічний, прокальцитонін, С-реактивний білок (СРБ) тощо) та інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження та абдомінальна комп'ютерна томографія з контрастом).

Усі пацієнти отримували тайгекілін внутрішньовенно протягом 14 днів. Відповідно до клінічної тяжкості і/або наявності резистентних грамнегативних мікроорганізмів, що продукують ESBL, у схему лікування включали меропенем або амікацин. У разі високої запальної активності (СРБ >10 мг/дл) до лікування додавали 6-метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг/добу до досягнення клінічної ремісії й нормалізації рівня СРБ.

Результати

Загалом для дослідження було відібрано 103 пацієнти, але в підсумку проаналізовано дані лише 61 особи через відсутність у решти результатів мікробіологічних досліджень. Серед учасників, що відповідали вимогам проведення аналізу, 44 (72%) були чоловіками, середній вік пацієнтів становив 67 років (діапазон 48-87 років). Індекс коморбідності Чарлсона складав ≥ 3 балів у 65,5% осіб, при цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями були цукровий діабет та новоутворення товстої кишки. Індекс Пітта ≥ 3 балів, що свідчить про тяжке захворювання, встановлено у 68,6% хворих. Найчастіше хірургічні втручання проводили з приводу пухлин кишечника (72,13%) і патології жовчно-вивідних шляхів (27,8%). Переважна більшість пацієнтів (70,4%) нещодавно отримували антибіотики, найчастіше піперацилін/тазобактам ($n=27$), а також цiproфлоксацин ($n=7$), амоксицилін/клавуланову кислоту ($n=6$) та меропенем ($n=3$).

Усі висіяні культури були полімікробними й включали *Escherichia coli* (n=23); *Enterococcus spp.* (n=21), у тому числі *Enterococcus faecium* (n=17) та *Enterococcus faecalis* (n=4); *Klebsiella spp.* і *Enterobacter spp.* (n=17); коагулазонегативні стафілококи (n=4). Третина ізолятів грамнегативних бактерій були продуцентами ESBL.

Ускладнення виникли у 67% пацієнтів, у тому числі абсцеси (n=18), перитоніт (n=13), ехімози та кровотечі (n=10).

Тайгециклін як монотерапію отримували 27,8% пацієнтів, у складі комбінованої антибіотикотерапії – 72,2%. У пацієнтів, у яких було виділено *E. faecium* та *E. faecalis*, ерадикація була досягнута у 100% випадків. Ерадикація *E. coli* та *Klebsiella spp.* / *Enterobacter spp.* була успішною лише за умови виділення штамів, що не продукують ESBL (15 випадків із 23 та 11 випадків із 17 відповідно).

Із 61 пацієнта 50 (82%) одужали та 11 (18%) померли. Усі летальні наслідки припали на пацієнтів з новоутвореннями. У понад 50% померлих були виділені ESBL-позитивні *K. pneumoniae* (n=4) та *E. coli* (n=3). За результатами двоваріантного аналізу встановлено, що підвищений ризик смерті був пов'язаний з індексом Чарлсона >6 балів (p<0,031), венозним рН <7,30 (p<0,011) та лейкоцитозом >20×10⁹/л. Різновид лікування (тайгециклін у монотерапії або в комбінації з амікацином чи меропенемом) не мав зв'язку з ризиком смерті.

Обговорення

Виявлені предиктори підвищеної летальності збігаються з тими, що описані Hughes і співавт. (2013). На відміну від інших досліджень, зокрема роботи Reinart і співавт. (2012), не було виявлено асоціації смертності з рівнем СРБ та прокальцитоніну, хоча це, на думку авторів, може бути наслідком невеликого розміру вибірки.

У когорті, яка підлягала вивченню, встановлено високу частоту інфікування *Enterococcus spp.*, зокрема *E. faecium*. Включення до схеми лікування тайгецикліну дало змогу досягти 100% ерадикації зазначених доволі проблемних збудників. Автори наголошують, що одним із факторів, що забезпечує тайгецикліну такий високий результат, є його фармакокінетичні характеристики, а саме – добре проникнення та створення високої концентрації в очеревинній рідині, жовчі, панкреатичному секреті

тощо. Незважаючи на те що в зазначеному дослідженні залишилась проблема ESBP-позитивних грамотри.negативних збудників, що виявилися стійкими до призначених антибіотиків, загалом було досягнуто високого рівня одужання (82%). Схожі результати отримали раніше й інші автори, які оцінювали ефективність тайгецикліну порівняно з цефтріаксоном та метронідазолом (S. Towfigh et al., 2010; N. Qvist et al., 2012) чи імipenемом (Z. Chen et al., 2010).

Обмеженнями цього дослідження є відкритий дизайн, відсутність групи порівняння, невеликий розмір вибірки

та відсутність оцінки частоти небажаних явищ.

Висновки

Результати цього дослідження переконливо продемонстрували, що в пацієнтів з ускладненими ПАІ, переважно тяжкого ступеня (>60% випадків), спостерігаються полімікробні асоціації з достатньо високою частотою виділення ентерококів. Отже, виправданим при цій патології є емпіричне призначення тайгесикліну (у монотерапії чи в комбінації з іншими антибіотиками, насамперед з меропенемом), що в ході зазначеного дослідження дало змогу досягти високої частоти одужання (82%).

Список літератури знаходиться в редакції.

Torres G., Paredes M., Hernandez A. et al.
Epidemiology and risk factors of patients with
intra-abdominal postsurgical infection treated with
tigecycline: a cohort study. Rev Esp Quimioter.
2017 Feb; 30 (1): 28-33.

Переклала з ісп. **Наталя Міщенко**

Друкується за підтримки Представництва
«Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні
PP-TYG-UKR-0002





**ВІДТЕПЕР
ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ
ДІТЯМ**



Розширений спектр проти резистентних патогенів



тигацил

для лікування дорослих та дітей від 8 років

ТИГАЦИЛ (тайгециклін)
має активність проти
широкого спектра
патогенів

- ✓ Грамнегативні організми
- ✓ Грампозитивні організми
- ✓ Анаероби
- ✓ Резистентні грамнегативні організми
- ✓ Резистентні грампозитивні організми

ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у вигляді таблеток, по 10 таблеток у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТУПАННЯ ПІДЛІТАКА: Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'язів тварин, за винятком інфекційної діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції.

Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийнятні для застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендаційна доза для дорослих становить 100 мг нападів слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей вагою від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Дітям вагою від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Підліткам вагою від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовувати тільки шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготований розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до даного розчину чи до будь-якої з його складових речовин, вказане у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, алергія, інфекції, підвищення активності часткового тромбоцитного часу, підвищення протромбінного часу, гіпотензія, гіпертермія, запалювання, фібріт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення зору, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня аланіна в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам з нирковою недостатністю, пацієнтам із легким чи помірно у важким печінковим захворюванням дозу не змінюють. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри ниркової функції, показники крові, рівня аланіна та білірубіну. Більш ретельно слід застосовувати препарат Тигацил дітям вагою до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, оскільки наявність випадків, коли жінки потребували застосування тайгецикліну, необхідно приймати рішення про прийняття рішення щодо вагітності/перевіряти терапію тайгецикліном з огляду на користь/травматизацію для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запалювання, що може впливати на здатність керувати автоматизованою системою лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливає на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необхідної для цитру естерази CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з діалектичними препаратами в корпоративних дозах немає. При дослідженні *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у тварин, антагонізму виявлено не було. Суттєві застосування антибіотиків з периферичними пропелерними антибіотиками застосування може знизити ефективність пропелерних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом *М-глюкопротеїну*. Комбіноване застосування з інгібіторами *М-глюкопротеїну* (наприклад, етозоламом або циклоспоріном) або індуцорами *М-глюкопротеїну* (наприклад, рифампіном) може впливати на фармакокінетичні параметри. Не можна відкидати одночасно з тайгецикліном через один і той самий «субстратний каталізатор» *М-глюкопротеїну* в лінійній комплексі *М-глюкопротеїну* в діалектичній, етозоламі, омега-оксиді та розчині для внутрішньовенного введення, на користь властивості до збільшення значення *RI* понад 2. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик-глікоциклін, який діє шляхом порушення синтезу бактеріальної клітинної стінки. Він діє на бактерії шляхом пригнічення з синтезу пептидоглікану 30S та шляхом блокування входу муреїну аміно-циклі-РНК в сайті *Г* роботи. Зазначено, що тайгециклін пригнічує бактеріостатичну дію *Категорії муреїну*. За речовинами.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. **Інформація для лікарів та фармацевтів.** Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі.Ві» в Україні:
03038 м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 391-60-50.

Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів
www.pfizermed.com.ua



Особенности клинической, лабораторной и инструментальной диагностики гематом брыжейки у пациентов с закрытой травмой живота



В.В. Бойко

Закрытая травма живота (ЗТЖ) составляет до 40% острой хирургической патологии травматогенного характера. Гематомы брыжейки являются одним из видов травм брыжейки, которые встречаются в 18,4% случаев у пациентов с ЗТЖ. Клиническая картина не имеет высокой специфичности, поэтому диагностика гематом брыжейки крайне затруднена и диагноз часто подтверждается интраоперационно.

В последнее время повсеместно отмечается значительный рост травматических воздействий на человеческий организм, особенно тяжелых множественных и сочетанных повреждений. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, только в результате дорожно-транспортных происшествий каждые две минуты погибает один человек. За последние 5 лет летальность только по этой причине увеличилась на 65%.

Закрытая травма живота составляет 20–40% от общего числа травм живота, однако летальность по-прежнему остается высокой, варьируя от 9 до 27,6% [1, 4, 12]. По мнению ряда авторов [3, 5, 12], активная хирургическая тактика, предполагающая экстренную лапаротомию с ревизией органов брюшной полости, приводит к большому количеству (20–40%) неоправданных операций, когда хирург не обнаруживает в животе повреждений. Еще в 5–9% случаев выявляются лишь касательные ранения полых, паренхиматозных органов и сальника.

Повреждения брыжейки — нередкий вид травмы, однако о данной патологии крайне мало публикаций. 18,4% больных с открытой и закрытой травмой живота имеют повреждения брыжейки. При закрытой травме они встречаются чаще (22,4%), чем при открытой (17,4%). Различают изолированные повреждения брыжейки (при целостности остальных органов брюшной полости), а также в сочетании с повреждением других органов брюшной полости. Известны 3 вида повреждений брыжейки: ушиб с повреждением сосудов и образованием гематомы, разрыв и полный отрыв брыжейки от кишки.

В зависимости от калибра поврежденного сосуда образуются различные по объему гематомы. Ишемические расстройства в стенке кишки при этом могут быть связаны не только с полным разрывом сосудов, но и с развитием тромбоза. Расстройство кровообращения в стенке кишки может приводить к ее некрозу постепенно, поэтому в таких случаях перитонит развивается не сразу после травмы, а спустя некоторое время, иногда даже через несколько дней. Хирургическая тактика при гематомах брыжейки во время операции должна быть активной, так как невозможно прогнозировать течение и исход повреждения. Вместе с тем опасность нарушения кровообращения в сегменте кишки, где локализуется гематома, всегда реальна из-за сдавления сосудов, вторичного некроза в результате нарастающего тромбоза сосудов брыжейки.

Клинические симптомы повреждения являются ведущими в установлении диагноза. Однако физикальные симптомы закрытых повреждений органов брюшной полости, в том числе гематом брыжейки при тяжелой сочетанной травме, не имеют надежной достоверности, поэтому возникает необходимость в получении объективной информации с помощью современных малоинвазивных методов исследования [7, 8].

Существенную пользу приносит видеолaparоскопия (ВЛС), которая у трети пострадавших переходит в эндохирургическую операцию. Данный метод применяется, когда диагноз не ясен.

Внедрение новых алгоритмов диагностики и лечения за счет современных хирургических технологий позволит значительно уменьшить травматичность операций и может способствовать снижению частоты осложнений и летальности. Таким образом, разработка лечебно-диагностического алгоритма при ведении пациентов с гематомами брыжейки у пациентов с ЗТЖ с использованием малоинвазивных диагностических видеолaparоскопических и лечебных эндохирургических вмешательств на органах брюшной полости представляется в настоящее время актуальной проблемой и требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования

Оптимизация диагностических мероприятий и хирургического лечения пациентов с гематомами брыжейки у пациентов с ЗТЖ путем разработки и клинического применения диагностических и лечебных алгоритмов за счет использования возможностей эндохирургических технологий.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 пациентов — 71,6% (n=86) мужчин, 28,4% (n=34) женщин в возрасте от 25 до 56 лет, средний возраст составил $38,5 \pm 3,4$ года, с ЗТЖ различной степени тяжести, которые составили основную группу. Изучение структуры ЗТЖ у обследуемых показало, что в 23% (n=27) случаев наблюдались гематомы в области поджелудочной железы, в 30% (n=36) — подкапсульные разрывы селезенки с гематомами брыжейки кишечника, в 30% (n=36) — гематомами брыжейки с подкапсульными разрывами печени, в 10% (n=12) — массивные забрюшинные гематомы, в 7% (n=9) — разрыв селезенки, массивные забрюшинные гематомы, гемоперитонеум. Пациенты с гематомами

брыжейки стали более детальным объектом изучения (n=72).

Контрольную группу составили 30 пациентов от 26 до 55 лет, средний возраст составил $36,2 \pm 2,8$ года, без острой хирургической патологии. Диагностика повреждений брыжейки кишечника до операции весьма затруднительна не только при сочетанной, но и при изолированной травме. Длительная задержка в проведении оперативного вмешательства у пострадавших порой была обусловлена скрытой и неясной клинической картиной этого повреждения и, вследствие этого, активным динамическим наблюдением, а также осуществлением рутинных диагностических мероприятий — лапароцентеза, ВЛС.

С учетом сложности диагностики повреждений брыжейки использовались одновременно несколько методов клинко-лабораторного и клинко-инструментального исследования, что повышало вероятность установления диагноза. Программа комплексного использования различных диагностических методов при повреждениях брыжейки кишечника включала первичное определение характера повреждений, в том числе брыжейки, уточнение тяжести состояния пострадавшего, выяснение характера сопутствующих повреждений и наличия осложнений.

В клинической картине у пострадавших с повреждениями брыжейки симптомы шока, внутреннего кровотечения, перитонита проявлялись в разной степени, в зависимости от характера повреждения. В связи с малой информативностью клинических симптомов повреждения внутренних органов брюшной полости предпочтение отдавали клинко-лабораторной и клинко-инструментальной диагностике. Для решения задач диагностики различных повреждений брыжейки кишечника в большинстве случаев приходилось прибегать к использованию специальных методов инструментальных исследований — таких как рентгенография, ангиография, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ), лапароцентез, диагностическая ВЛС. Следует подчеркнуть, что диагностику последних структур не всегда удавалось осуществить при помощи УЗИ, в связи с чем по возможности дополнительно использовали КТ с контрастным усилением, обладавшую большей чувствительностью и специфичностью.

При этом возникала сложная проблема выбора наиболее подходящего

для каждого случая максимально информативного диагностического метода в зависимости от гемодинамической стабильности пострадавшего.

При стабильном состоянии пострадавшего, поступившего в клинику с подозрением на травму брыжейки, «терапевтическое окно» позволяло не только восстанавливать объем циркулирующей крови, но и выполнить ряд диагностических мероприятий как при изолированной травме живота, так и при сочетанных повреждениях.

Результаты исследований и их обсуждение

В наших наблюдениях были выделены две группы ведущих симптомов: перитонеальные симптомы (при повреждении полых органов), отмеченные в 83,4% случаев, и симптомы внутрибрюшного кровотечения (при повреждении паренхиматозных органов) — в 51,3%. В 50,4% наблюдений указанные симптомы сочетались при одновременном повреждении полых и паренхиматозных органов. Шоковое состояние имело место у 39,9%, причем терминальное состояние при поступлении было у 5,2% пострадавших.

Существенные трудности при клинической диагностике повреждений брыжейки были обусловлены их тяжестью (по шкале APACHE II 5,2% пострадавших поступили с прогнозируемой летальностью 50–82%) и выраженностью кровопотери (39,9% пострадавших — с тяжелой и крайне тяжелой степенью).

Кроме того, в наших исследованиях клиническая картина травмы живота нивелировалась нарушениями функции головного мозга, и напротив, клиника внутрибрюшной патологии была спровоцирована переломами костей таза — в 5% наблюдений, повреждениями органов грудной полости — в 11,6%, черепно-мозговой травмой и их сочетанием — в 10%.

Это сопровождалось недостаточной объективизацией данных и приводило к большому числу неоправданных лапаротомий, удельный вес которых составил 26,6% (32 пострадавших). После выполнения лапаротомий частота развития осложнений в этой группе достигала 72,3% (p<0,001).

При анализе клинко-лабораторных показателей выявляли клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции (SIRS): тахикардию, гипотонию, увеличение частоты дыхания (ЧД). Изменения лабораторных показателей у большинства пострадавших характеризовались достоверным увеличением лейкоцитов, общего билирубина, мочевины и креатинина,

Продолжение на стр. 8.



**Десятий
Британсько-Український Симпозіум**
з анестезіології та інтенсивної терапії

www.anaesthesiaconference.kiev.ua



(044) 518-41-57
bus-conference@ukr.net

18 – 21 квітня, 2018 р.

Клінічна лікарня "Феофанія"
Київ, вул. Академіка Заболотного, 21



СИМПОЗИУМ ПРИСВЯЧЕНО 100-РІЧЧЮ
НАЦІОНАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА















Вельмишановні колеги!

Колектив кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика щиро бажає щастя, удачі та миру!

Маємо честь запросити вас взяти участь у роботі десятого Британсько-Українського симпозиуму, який присвячено 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Симпозіум відбудеться 18 – 21 квітня на базі КЛ «Феофанія». На десятому Британсько-Українському симпозіумі до вашої уваги освіжаючий курс лекцій, доповіді провідних спеціалістів з України, Великобританії, Італії, Німеччини та ін. Вже традиційними стають не тільки майстер-класи та воркшопи, а і сателітні симпозіуми, такі як «Нейрохірургія болю».

До зустрічі на симпозіумі!

Колектив кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика

Програма конференції включає наступні теми:

1. Історичні аспекти розвитку анестезіології та ІТ в світі та Україні.
2. Респіраторна підтримка в анестезіології та ІТ: погляд з боку доказової медицини.
3. Лікування масивних кровотеч – баланс між стандартами, протоколами, алгоритмами та індивідуалізацією лікування.
4. Сучасні британські, європейські та американські підходи в анестезіології.
5. Сучасні підходи до діагностики та лікування критичних станів.
6. Надання невідкладної медичної допомоги та інтенсивної терапії в умовах збройного конфлікту.
7. Надання допомоги агресивному пацієнту та хворому в нестабільному психологічному стані.
8. Лікування тяжких інфекцій та сепсису, критерії вибору а/б
9. Новітні аспекти нейроінтенсивної терапії.
10. Анестезіологічне забезпечення та ІТ в кардіохірургії, торакальній та васкулярній хірургії.
11. Контрольовані аспекти інфузійної терапії та клінічного харчування.
12. Малопіщна анестезія.
13. Анестезія та ІТ у дітей.
14. Народа керівників профільних кафедр.

МАЙСТЕР-КЛАСИ (воркшопи)

1. Комп'ютерна симуляція варіантів проведення інгалаційної анестезії в програмі Gas Map. Правила розрахунку МАК і дозування інгалаційного анестетика.
2. Особливості інтраоперативної вентиляції.
3. Практикум із УЗД (візуалізація центральних вен, протоколів BLU, FAST, RUSH).
4. Пункція і катеризація центральних вен без УЗД (варіанти доступу).
5. Практикум із регіонарної анестезії з УЗД та відпрацювання навиків (кадавер воркшоп)
6. Майстер-клас по в'єнній анестезії з цілювочною концентрацією.
7. Респіраторна підтримка при тяжких порушеннях механіки легень.
8. Забезпечення прохідності дихальних шляхів, «тяжкий дихальний шлях».
9. Алгоритми надання допомоги при поєднаній травмі.
10. Антибактеріальна терапія тяжких інфекцій.
- «Зан» та «проти» а/б профілактику у ВІТ.
12. Застосування екстракорпоральних методів оксигенації та підтримки гемодинаміки.
13. Діагностика та лікування невідкладних станів у дітей.
14. Розбір клінічних випадків – «тяжкий пацієнт».
15. Сесія коротких/ностерних доповідей.

В.В. Бойко, д. мед. н., профессор, А.С. Лавриненко, Харьковский национальный медицинский институт
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Особенности клинической, лабораторной и инструментальной диагностики гематом брыжейки у пациентов с закрытой травмой живота

Продолжение. Начало на стр. 6.

а также амилазы и глюкозы сыворотки крови (табл. 1).

У пострадавших основной группы изменения клинко-лабораторных показателей указывали лишь на тяжесть состояния в сочетании с формированием системного воспаления и у большинства не позволяли достоверно судить о наличии либо отсутствии повреждения брыжейки кишечника.

Способы верификации диагноза у пациентов основной группы представлены в таблице 2.

УЗИ брюшной полости было выполнено 46 (69,7%) пострадавшим 1-й группы, при этом предположить наличие повреждения брыжейки удалось в 21 (45,7%) наблюдении. У 18 (27,3%) пострадавших для верификации диагноза была использована лапароскопия — у 8 (45,7%) из них был верифицирован диагноз, у остальных — лишь заподозрен. При интраоперационном осмотре диагноз был окончательно установлен у всех пострадавших.

Во второй период исследования нами был предложен дифференцированный

подход к диагностике травм брыжейки у разных категорий пострадавших, поскольку диагностика повреждений брыжейки кишечника только на основании клинической картины затруднена. Лабораторные данные также имели высокую диагностическую ценность.

При рентгенологическом исследовании настораживающими признаками травмы брыжейки были: изолированный пневматоз поперечной ободочной кишки — у 31,6% пострадавших, гастродуоденостаз — у 26,6%, увеличение расстояния между большой кривизной желудка и поперечной ободочной кишкой — у 17,7%, вздутие проксимальных отделов тонкой кишки — у 16,5% и появление выпота в левой плевральной полости — у 13,9%.

При этом мы использовали разработанный в клинике алгоритм принятия решений при экстренном УЗИ брюшной полости, который представлен в таблице 3.

Лапароцентез с использованием шарящего катетера, примененный у 58 пострадавших, у 98,6% из них позволил заподозрить повреждение брыжейки.

Инструментальное обследование пострадавших занимало всего 5-7 минут.

Однако отрицательные результаты однократного лапароцентеза и перитонеального лаважа, выполненного в ближайшее время после травмы, не позволяли полностью исключить двухмоментный разрыв паренхиматозных органов, нарастающую гематому брыжейки и повреждения забрюшинно расположенных органов.

Особенно сложной диагностика была в случаях, когда при УЗИ, а затем и при КТ выявлялись лишь нечеткие, недостаточно определенные признаки повреждения, которые не позволяли ни отвергнуть, ни окончательно подтвердить диагноз травмы брыжейки. В этих случаях по возможности было выполнено экстренное ангиографическое исследование путем трансфеморальной катетеризации чревного ствола и/или верхней и нижней брыжеечной артерии.

Применение перечисленных клинко-инструментальных методов в указанной последовательности обычно позволяло установить диагноз изолированной травмы брыжейки, определить характер сопутствующего воспалительного процесса, отказавшись от применения инвазивного метода — лапаротомии.

Следует отметить, что, несмотря на комплексное использование инструментальных методов диагностики, частота диагностических ошибок достигала (29,6±1,0)%, что потребовало в дальнейших наших исследованиях использовать ВЛС.

Наибольшую диагностическую ценность при повреждениях брыжейки у гемодинамически стабильных пострадавших с изолированной травмой и множественными повреждениями брюшной полости имела экстренная ВЛС. При проведении 33 ВЛС (13 — изолированные, 20 — множественные) подозрения на повреждение брыжейки выявлено у всех пострадавших.

На возможную травму брыжейки указывали, как правило, следующие признаки: гематома или отек брыжейки тонкой и толстой кишки, а при подозрении на панкреато-дуоденальную травму — появление гематомы и желтовато-зеленого пропитывания с пузырьками газа в забрюшинном пространстве справа.

Из 43 обследованных пострадавших у 35,8% данное исследование позволило своевременно выполнить лапаротомию, так как имелись повреждения органа разной степени тяжести в сочетании с другими повреждениями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Время проведения исследования с использованием ВЛС не превышало 28,9±2,8 минуты (p<0,01), осложнений при использовании метода не отмечено.

Ценность и информативность инструментальных методов при ЗТЖ отражена в таблице 4.

Таким образом, у пострадавших со стабильной гемодинамикой в поздние сроки с момента травмы диагностическую программу целесообразно разрабатывать с учетом исследования биохимических показателей крови, данных УЗИ, КТ брюшной полости, ангиографического исследования.

Результатом разработанного алгоритма диагностической тактики стало повышение информативности с (38,6±2,2)% при традиционных методах диагностики

до (94,3±4,5)% при использовании современных технологий, что позволило снизить частоту диагностических ошибок в 3,4 раза, а также уменьшить время диагностического поиска с 1,55±0,9 ч до 0,67±0,05 ч соответственно, т.е. в 2,3 раза (p<0,01), а также сократить длительность реанимационно-диагностического этапа в 2,7 раза (p<0,05).

Необходимость выполнения дальнейших исследований определялась результатами предыдущих этапов обследования: результат каждого исследования, являющегося звеном диагностического процесса, определял необходимость использования последующего метода, его конкретный выбор, дальнейший ход обследования и повышал его эффективность.

При изучении информативности неинвазивных методов (УЗИ, КТ) в диагностике изолированных гематом брыжейки было установлено, что они являются информативными, поэтому применение инвазивных методов не требуется.

При сочетанной травме информативность неинвазивных методов снижается за счет синдрома «взаимного отягощения» диагностических признаков. Поэтому рекомендовано преимущественное использование инвазивных методов.

Таким образом, применение диагностического алгоритма у пострадавших с гематомами брыжейки позволяет прежде всего повысить эффективность ряда диагностических методов, а также избежать их необоснованного применения, уменьшить инвазивность инструментального обследования, а следовательно, уменьшить число осложнений, возникающих в ходе диагностического процесса.

Литература

- Абакумов М.М. Особенности диагностики и определения рациональной лечебной тактики при закрытой сочетанной травме живота / М.М. Абакумов, Н.В. Лебедев, В.И. Малиарчук // Рос. мед. журнал. — 2003. — № 4. — С. 16-20.
- Абдуллаев Э.Г. Лапароскопия как метод профилактики диагностических ошибок при закрытых травмах живота / Э.Г. Абдуллаев, В.В. Феденко, Г.А. Баранов и др. // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 5. — С. 42-47.
- Баулин Н.А. Лапароскопия в диагностике и лечении проникающих ранений живота / Н.А. Баулин, В.А. Николашин, С.С. Беребицкий, М.М. Беренштейн // Мат. IX Всерос. съезда по эндоскопической хирургии. — М., 2006. — С. 32.
- Бойко В.В. Закрыта травма живота / В.В. Бойко, М.Г. Кононенко. — Харьков, 2008. — С. 124-132.
- Буянов А.А. Торако- и лапароскопии при сочетанной травме / А.А. Буянов, А.Ю. Некрасов, А.В. Сергеев, А.А. Безалтных // IX Всерос. съезд по эндоскопической хирургии: Сб. мат. — М., 2006. — С. 26.
- Ермолов А.С. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / А.С. Ермолов // 50 лекций по хирургии. — М.: Media Medica. — 2003. — С. 292-295.
- Ефименко Н.А. Неотложная видеолaparоскопия при сочетанной травме живота / Н.А. Ефименко, В.Е. Розанов, В.Е. Юдин, А.В. Кильдяшов // IX Всерос. съезд по эндоскопической хирургии: Сб. мат. — М., 2006. — С. 55-56.
- Исхаков Б.Р. Видеолaparоскопия при сочетанных травмах с повреждением внутренних органов / Б.Р. Исхаков, Т.С. Мамадумарови др. // IX Всерос. съезд по эндоскопической хирургии: Сб. мат. — М., 2006. — С. 69.
- Майстренко Н.А. Неотложная эндовидеохирургия острых заболеваний, ранений и травм живота / Н.А. Майстренко, Ю.Н. Сухопара, В.В. Бояринцев // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 2. — С. 40-41.
- Оскретков В.И. Видеолaparоскопические вмешательства, дополненные минилапаротомией / В.И. Оскретков, В.А. Ганков, А.Г. Климов // Эндоскопические ассистированные операции: Сб. мат. — Екатеринбург, 1999. — С. 22.
- Поташов Л.В. Сочетанные оперативные вмешательства в видеоэндохирургии / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, Д. Ю. Семенов и др. // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 5. — С. 8-12.
- Yokota J. Clinical significance of periportal tracing on computed tomograph. Scan in patient with blunt liver trauma / J. Yokota, T. Sigimoto // Am. J. Surg. 1994. — Vol. 168. — P. 247-250

Харківська хірургічна школа. 2016 (6)



Мультимодальна аналгезія після мініінвазивного тотального ендопротезування колінного суглоба: досвід застосування парекоксибу

Однією з найбільшочіших ортопедичних операцій вважається totale ендопротезування колінного суглоба. Після нього багато хто з пацієнтів потребує призначення опіоїдів – принаймні на кілька днів, а іноді й навіть тижнів. Опіоїди визнані високоефективними аналгетиками, утім, на жаль, часто викликають доволі серйозні побічні ефекти. Такі з них, як запаморочення, нудота та блювання, здатні суттєво уповільнити відновлення хворих після операції. Останнім часом для забезпечення адекватного знеболення після оперативних втручань без шкоди для швидкого відновлення пацієнтів рекомендовано застосовувати стратегію мультимодальної післяопераційної аналгезії. Цей підхід передбачає поєднання двох та більше аналгетиків із різними механізмами дії і дозволяє зменшити використання опіоїдів. До препаратів, які успішно застосовують для мультимодальної післяопераційної аналгезії, належать і селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), насамперед парекоксиб. Це парентеральний інгібітор ЦОГ-2, який можна приймати вже в перші години після оперативного втручання. Метою цього дослідження була оцінка результатів використання парекоксибу в схемі мультимодальної аналгезії після мініінвазивного тотального ендопротезування колінного суглоба.

Матеріали та методи

У період із лютого 2004 по серпень 2007 року було проаналізовано 103 пацієнти з пізньою стадією первинного остеоартрозу колінного суглоба, яким було проведено мініінвазивне тотальне ендопротезування колінного суглоба (усього 122 операції). Усі втручання виконувала одна хірургічна команда.

Для післяопераційного знеболення пацієнтам призначали парацетамол у дозі 1000 мг перорально кожні 6 год, починаючи з 6-ї години після операції (усього 7 доз), та парексисиб у дозі 40 мг внутрішньовенно кожні 12 год, одразу після завершення операції (усього 3 дози). Парексисиб не призначали за умови наявності таких протипоказань, як алергія до сульфаніламідів в анамнезі, рівень сироваткової креатиніну $>1,5$ мг/дл, перенесене аорто-коронарне шунтування.

За потреби пацієнти могли отримувати додаткову аналгезію – трамадол парентерально у дозі 50–75 мг кожні 4–6 год (50 мг для пацієнтів із масою тіла <70 кг і 75 мг для пацієнтів із масою тіла >70 кг). Для уникнення нудоти та блювання вводили метоклопрамід внутрішньовенно краплинно протягом 6 год.

Ефективність аналгезії оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (0 балів відповідало відсутності болю, 10 балів – нестерпному болю) через 12, 24 та 36 год після операції та під час виписки пацієнта. Оцінювання розпочинали лише через 12 год після операції з метою уникнення впливу на результати періопераційної анестезії. Задовільно вважали аналгезію при оцінці ≤ 3 балів.

Результати

У дослідження було залучено 103 пацієнти – 90 жінок і 13 чоловіків. Середній вік учасників становив 67,5 року (діапазон – 46-85 років), середній індекс маси тіла (ІМТ) – 27,5 кг/м². Значна частина

пацієнтів (68%) мали супутні захворювання, найчастішим з яких була артеріальна гіпертензія (38% пацієнтів).

Для періопераційного знеболення було використано епідуральну анестезію, спінальну анестезію з морфіном та загальну анестезію у 93, 20 та 7 випадках відповідно. Середня тривалість операції становила 105 хв, середня крововтрата по дренажах – 408 мл.

Парекоксиб не призначили 12 із 103 пацієнтів (10%) через протипоказання, що дало можливість порівняти результати із включенням цього препарату до мультимодальної схеми післяопераційного знеболення та без нього (група контролю). В обох групах у пацієнтів спостерігалось поступове зменшення болю, однак у групі парекоксибу це зниження було більш суттєвим (рис.).

Додаткової аналгезії за допомогою внутрішньовенного трамадолу потребували 10,2 і 33% пацієнтів у групах парекоксибу та контролю відповідно.

Жодного повідомлення про серйозні небажані явища, пов'язані з парексисом, не зареєстровано. У групі парексису порівняно з групою контролю в пацієнтів були дещо вищими рівень сироваткового креатиніну (0,3 і 0,2 мг/дл відповідно) та об'єм інфузійної терапії (3658 і 2918 мл відповідно), але ці різниці не були клінічно значущою.

Обговорення

Для адекватного післяопераційного знеболення та одночасної мінімізації використання наркотичних анагетиків сьогодні рекомендовано застосовувати мультимодальний підхід для контролю болю. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) використовують із цією метою найчастіше, однак традиційні НПЗП здатні спричинити низку небажаних ефектів, що обмежує їх використання (порушення коагуляції, шлунково-кишкові кровотечі, погіршення функції нирок тощо). Відтак специфічні інгібітори

ЦОГ-2 були розроблені з метою збереження терапевтичних переваг НПЗП при одночасному зменшенні частоти побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту. Парексикб – перший ін'єкційний специфічний інгібітор ЦОГ-2, схвалений для короткочасного лікування післяопераційного болю.

На підставі результатів цього дослідження було встановлено, що застосування парекоксибу забезпечило більш низькі показники інтенсивності болю та значно меншу частоту використання трамадолу. Крім того, хворі, які приймали парекоксиб, продемонстрували більш швидке функціональне відновлення.

В учасників групи парексису спостерігалось дещо більше підвищення рівня сироваткового креатиніну, ніж у групі контролю. Це можна пояснити тим, що пацієнти в післяопераційному періоді нерідко

є дегідратованими унаслідок крововтрати, а також тим, що інгібітори ЦОГ-2 здатні зменшувати нирковий кровообіг через пригнічення синтезу простагліну. Утім, слід зазначити, що підвищення рівня креатиніну було транзитним — це показало подальше спостереження за пацієнтами. Тож, призначаючи парекоксиб, для запобігання тимчасовому погіршенню функції нирок необхідно забезпечувати пацієнтів у післяопераційному періоді адекватну гідратацію.

Висновок

Застосування мультимодальної схеми післяопераційної аналгезії, яка включала парексикс, продемонструвало добрі результати щодо зменшення болю і гарний профіль безпеки у пацієнтів, яким було проведено мініінвазивне тотальне ендопротезування колінних суглобів. В учасників групи парексиксу спостерігалось більш швидке зменшення болю і значно менша потреба в наркотичних аналгетиках.

Переклав з англ. **В'ячеслав Килимчук**

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті Tanavalee A.,
Thiengwittayaporn S. Multimodal Pain Management
Following Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty:
An Experience in 3-Dose Parecoxib. J Med Assoc Thai
Vol. 92, Suppl. 6, 2009 S11.

Статтю надруковано за підтримки
Представництва «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні.
№ PP-DYN-UKR-0001



Bar chart showing the number of patients with and without peroxide (Парексисб) before and after surgery (До операції, 6 год, 12 год, 24 год, 36 год, Виписка). The Y-axis represents the number of patients (0 to 10). The legend indicates blue bars for 'Парексисб' and red bars for 'Без парексисбу'.

Time Point	Парексисб	Без парексисбу
До операції	6,9	6,9
6 год	2,4	3,7
12 год	2,3	3,2
24 год	2,1	3,1
36 год	1,8	2,3
Виписка	1,4	1,8

Рис. Динаміка інтенсивності післяопераційного больового синдрому в групах парексису та контролю

Представляємо
єдиний ін'єкційний
парексисб в Україні

Сучасне знеболення

Набагато сильніше за біль

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

✦ Потужний анальгетичний ефект:

40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)¹

✦ Швидка і тривала дія:

Анагезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози²

✦ Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі^{3,4*}

Перевершує традиційні НПЗП* за гастроудональною безпекою^{5,6}

ДИНАСТАТ (парексисб натрію), порошок, підлягає розведенню для ін'єкцій по 40 мг у флаконах N10.
Порошок призначений для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах N1. Неб у комплекті із розчином в ампулах.

Карточка інструкцій для медичного застосування препарату

Показання: короткотривале лікування гістопроліферативної болі у дорослих. Рішення щодо призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрим'язово або внутрішньовенно, з порівнянним введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 6–12 годин, але не перевищуючи дозу 80 мг/добу. **Протипоказання:** Гіперчутливість до будь-якого компонента або до будь-якого допоміжного речовини. Тіждисний та/або повторний ризик безпечного тупу на препарат у анамнезі, особливо шлункові рани, хронічна кровотеча, Сніглен-Джонсон, токсичний епідермальний некроз, мультиформна еритема або пацієнти із застереженою гіперчутливістю до сульфонілідів. Активна патологія вказує або шлунково-кишкову кровотечу. Пацієнти, у яких спостерігалися бронхоспазм, гострий риніт, носові поліпи, вегетосиндром, набриг, свистяче або інші типи алергічних реакцій після застосування селективного інгібітора циклооксигенази або нестероїдних протизапальних препаратів, хронічна інфекція цитомегаловірусу. Також ризикова нердостіть (ангіди) у осіб віком < 25 літ або показані за шкалою Чейсера-Tyler > 10. Загальні застереження: інфекції. Застосування селективного інгібітора (НПН І-IV). Лікування гістопроліферативної болі при проведенні операції вентрилового шунтування. Естрогенна мішенна вагітності середньозважені вагітності та/або вагітності вагітності. III триместр вагітності. Безпека та ефективність застосування парексисбу діти не встановлено, використання не рекомендовано. **Передозування:** Передозування, що передозування парексисбу супроводжується розвитком побічних реакцій, що також описані для рекомендацій до парексисбу. У випадку передозування пацієнтам слід проводити симптоматичне та підтримкове лікування. **Побічні реакції:** Найчастіше побічні реакції при застосуванні препарату Династат є шлунковими. Найменш рідкі спостережені нечасто або рідко і в окремих випадках серйозні побічні реакції: інфаркт міокарда та тяжкі алергічні реакції, в тому числі анафілаксія, гіперчутливість, набриг, анафілаксія, вегетосиндром, набриг і тяжкі шлункові рани. **Особливості застосування:** Особливі застереження: виникнення побічних реакцій підвищується при застосуванні високих доз парексисбу, інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після підняття дози пацієнтам, що лікуються лікуванням парексисбу, повинні бути отримані, якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії. Єдина детальна інформація, дана в повній медичній інструкції застосування препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Окремі аналітики можна застосовувати одночасно з парексисбу. Одночасне застосування парексисбу з іншими інгібіторами ЦОГ-2 та НПЗП може збільшувати ризик шлунково-кишкової кровотечі. **Фармакологічні властивості:** парексисбу натрію – протизапальний засіб, який діє селективно на ЦОГ-2. **Категорія відродження:** За ризиком, Парексисбу не викликає потреби необхідної інформації з інструкції по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розподілення на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № ІА(2288101102, ІА(2252501101) від 10.11.2009, 17.10.14, 19.05.2015. За додатковою інформацією звертатися до: Представництво «Праймфарм Експорт» Б.В. в Україні, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр Тел.: (044) 391-40-50, https://www.prfarm.com.ua.

*НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби. **здійснення на здоров'я добровільно.

За додатковою інформацією звертайтеся до:
Представництво «Праймфарм Експорт» Б.В. в Україні:
19330, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр Тел.: (044) 391-40-50

Синков, М. 1. Mullan T, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor paracetamol sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after general anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103:454-460. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Династат (PARECOXIB®). Назва N11311418 W 730. Реєстраційне посвідчення № ІА(2252501101/ІА(2288101102). Завантажено: 19.05.2015. 3. Newell R.J., Laine A., Kuo A. et al. Paracetamol Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;84:1005-1010. 4. Clinical Drug Research. *Clinical Drug Research*. 2004;84:1005-1010. 5. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 6. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 7. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 8. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 9. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 10. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 11. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010. 12. Paracetamol. *Drugs*. 2004;68:1005-1010.

Династат BB/VM
(парексисб для ін'єкцій)



Лікування хронічних захворювань вен: зміна парадигми

Ми продовжуємо ознайомлювати наших читачів із доповідями учасників Міжнародної зустрічі флебологів – медичного форуму світового рівня, який відбувся 2-3 червня 2017 року в м. Києві у рамках масштабного проекту компанії «Серв'є» – «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього» (початок див. «Хірургія, ортопедія, травматологія», № 3, 2017 р.). Цей науково-освітній захід, присвячений актуальним питанням флебології, об'єднав відомих експертів та клініцистів з усіх країн світу. Поділитися власним практичним досвідом з колегами та дізнатися про досягнення українських фахівців до Києва приїхали науковці із США, Монако, Латвії, Словаччини та інших країн. Захід став чудовою нагодою для практикуючих лікарів ознайомитися з останніми даними доказової медицини щодо діагностики та лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ).



Засновник і директор Клініки Riviera Veine Institut (Монако), професор Поль Пітталуга (P. Pittaluga) представив нові стратегії лікування недостатності поверхневих вен.

Основою сучасного лікування варикозу в більшості випадків є усунення рефлюксу великої підшкірної вени (ВПВ). Донедавна єдиним способом такого усунення була операція, за якої патологічно змінену вену вилучали. Сьогодні на зміну хірургічному лікуванню прийшли ендовенозна термальна абляція (радіочастотна – РЧА, лазерна – ЕВЛА) і так звані нетермальні методи – механохімічна абляція (МОСА), застосування ціаноакрилатного клею та склерооблітерація (пінна, катетерна тощо).

В європейському багатоцентровому дослідженні було встановлено, що ендовенозна емболізація ціаноакрилатом з метою усунення рефлюксу ВПВ є безпечною та ефективною: після 12 міс спостереження реканалізація була відсутня у 92,9% пацієнтів (Т.М. Proebstle et al., 2015). За даними J.I. Almeida і співавт. (2015), клінічна ефективність цього методу зберігається протягом 36 міс та є подібною до такої термальних методів.

Нещодавній систематичний огляд (М.Е. Witte et al., 2017) показав, що механохімічна ендовенозна абляція за технологією ClariVein у поєднанні з рідким склерозантом забезпечує частоту анатомічного успіху 87-92% та високі показники клінічного успіху. Ризик тяжких ускладнень після процедури є дуже низьким.

Останнім часом з'являється дедалі більше даних про те, що розвиток ХЗВ нижніх кінцівок (ХЗВ НК) є висхідним, тобто починається з патологічних змін венозних притоків ВПВ із формуванням варикозних резервуарів з подальшим порушенням венозного відтоку. Тож відповідно до сучасної гіпотези варикозно розширені вени розглядаються

як причина, а не як наслідок порушення венозної гемодинаміки.

Перегляд патогенетичної теорії сприяв зміні хірургічної парадигми. Спершу було поставлено під сумнів доцільність високої перев'язки. Дослідження за участі професора П. Пітталуги показали, що стріпінг зі збереженням сафенофemorального з'єднання дає кращі результати (нижчу частоту рефлюксу і рецидивів) порівняно з його високою перев'язкою. Надалі на підставі теорії висхідної еволюції хронічної венозної недостатності було висловлено припущення, що в деяких випадках необхідно зберегти ВПВ, особливо на ранніх стадіях захворювання, зробивши об'єктом хірургічного втручання її притоки.

У своїй клініці доктор П. Пітталуга широко застосовує амбулаторну селективну варикозну абляцію під місцевою анестезією (ASVAL). Це оригінальна методика, що дозволяє зберегти не лише сафенофemorальне з'єднання, а й повністю прохідність великої і малої ПВ. Видаляють їх варикозно розширені притоки, що покращує гемодинаміку в магістральних ПВ. Операцію виконують за допомогою техніки міні-флебektomії (через проколи шкіри або невеликі розрізи, які навіть не потребують накладення швів, а закріплюються пластиром) під місцевою анестезією в амбулаторних умовах. Усе це забезпечує високий естетичний результат, швидке відновлення і виписку зі стаціонара.

Завершуючи свій виступ, професор П. Пітталуга наголосив, що настав час змінити деструктивний підхід до лікування варикозної хвороби НК на реконструктивний. Сучасна терапевтична стратегія включає ендовенозне лікування варикозних резервуарів зі збереженням прохідності ВПВ і ремодельовання великих вен за допомогою венотонічних препаратів, зокрема мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ).

Під час свого другого виступу професор П. Пітталуга розповів про переваги застосування МОФФ у хірургії вен.

ХЗВ мають складний патофізіологічний механізм, у якому важливу роль відіграють венозна гіпертензія і хронічне венозне запалення.

Хронічна венозна гіпертензія і запалення є основними ланками в патогенезі розвитку й прогресування ХЗВ. Саме ці ланки патогенезу зумовлюють виникнення основних симптомів ХЗВ НК – болю, важкості і відчуття розпирання в НК, нічних судом, набряків, посилення венозного малюнка, появи ретикулярного варикозу та варикозної деформації вен. На більш пізніх стадіях розвиваються зміни шкірних покривів, аж до утворення трофічних виразок.

Дію МОФФ (в Україні зареєстрована як Детралекс®) спрямовано на зменшення запалення стінок вен і клапанів, підвищення тону вен, покращення мікроциркуляції та лімфатичного відтоку, що дає змогу розірвати хибне коло запального каскаду. Застосування МОФФ рекомендоване на всіх стадіях ХЗВ (C0s-C6) – від болю до венозних виразок.

Призначення МОФФ у перед- та післяопераційному періоді дозволяє зменшити частоту виникнення післяопераційних симптомів. Метааналіз, виконаний F.A. Allaert і співавт. (2010), показав, що застосування МОФФ у комбінації зі склеротерапією полегшує симптоми принаймні на 50%. У дослідженні A.V. Pokrovsky і співавт. (2008) було встановлено, що застосування МОФФ після втручання на ВПВ сприяло зменшенню інтенсивності післяопераційного болю і розміру гематом (рис. 1).

У дослідженні L. Veverkova і співавт. (2006), проведеному в 15 клінічних центрах Чеської Республіки, 181 пацієнту віком від 18 до 60 років було виконано стріпінг великої підшкірної вени стегна на одній НК. Після рандомізації 92 пацієнти за 14 днів до і протягом 14 днів після флебектомії отримували Детралекс® у дозовій групі 1000 мг, а 89 хворих становили контрольну групу. На 4-ту добу післяопераційного періоду пацієнти основної групи в 4 рази рідше потребували прийому анагетиків, ніж пацієнти з групи контролю (рис. 2).

Нещодавно були отримані результати дослідження, у якому вивчали вплив МОФФ на прогресування ХЗВ НК та симптоми після ASVAL. У дослідження залучили пацієнтів, які отримували

лікування за методом ASVAL із приводу однобічного варикозу, із рефлюксом у ВПВ >0,5 с і які протягом останніх 3 міс не приймали венотонічних препаратів. Первинною кінцевою точкою був об'єм рефлюксу, оцінений на рівні першої колатеральної вени з рефлюксом у положенні стоячи із провокацією стискуванням манжети. МОФФ (Детралекс® 500 мг 2 р/добу) призначали протягом 3 міс. Загалом у дослідженні взяли участь 59 пацієнтів (жінок – 73%; середній вік – 55,4 року, індекс маси тіла – 23,78 кг/м²). Більшість хворих (86,4%) належали до клінічного класу C2 за класифікацією CEAP; 11,9% пацієнтів – до C3, 1,7% – до C4-C6. Згідно з отриманими результатами перед операцією середній об'єм рефлюксу у ВПВ становив 5079,1 мм³; після 3 міс лікування МОФФ цей показник зменшився до 600,4 мм³ (p<0,05).

Отже, застосування сучасних хірургічних методів у поєднанні з венотонічними препаратами з доведеною ефективністю (Детралекс®) сприяє істотному покращенню результатів хірургічного лікування ХЗВ НК.



Один із провідних флебологів світу, президент Балтійського товариства флебології, президент Міжнародного форуму мініхірургії варикозних вен, професор Улдис Маурінш (Латвія) розповів про фактори, які забезпечують успіх ЕВЛА.

Класичний хірургічний метод лікування варикозу НК (ВНК) поступово втрачає свою значимість. Це зумовлено не лише тривалістю і болючістю процесу, а й високою частотою рецидиву (в приблизно 20% через 3 роки) внаслідок травмування навколишніх тканин. На сьогодні в Латвії при лікуванні ВНК у 90% випадків застосовують лазер.

ЕВЛА – це інноваційний сучасний метод лікування ВНК, що став альтернативою хірургічного втручання. У клініці

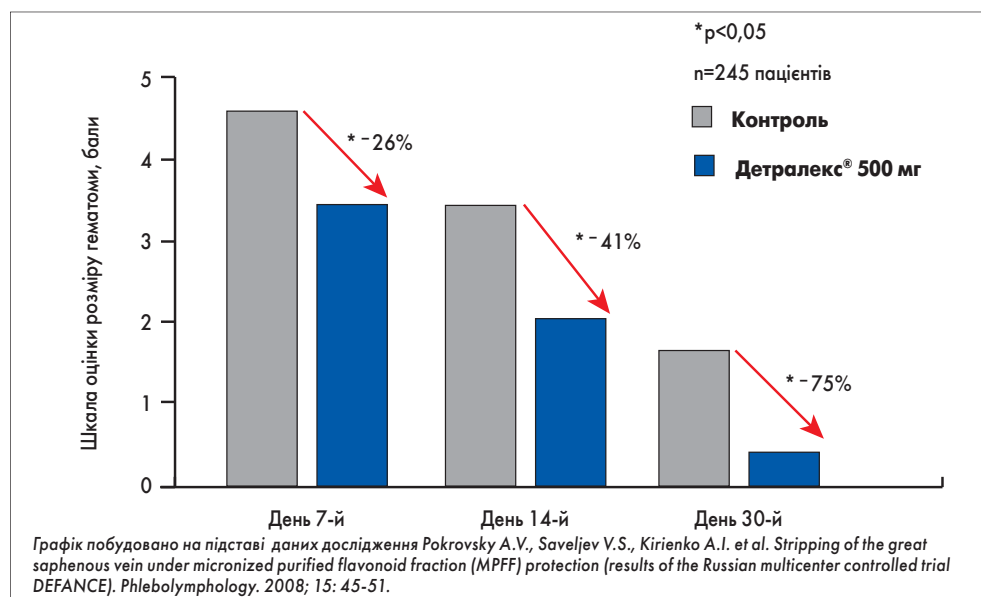


Рис. 1. Вплив Детралексу на зменшення розмірів гематом після операцій на венах

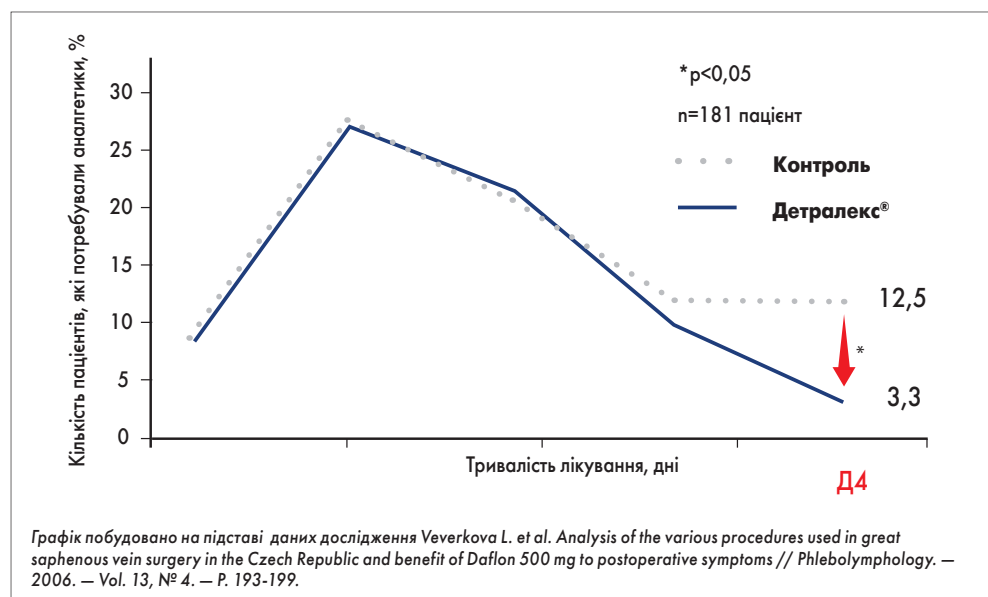


Рис. 2. Детралекс® у 4 рази зменшує потребу в анагетиках після операції

3



*** ЛІДЕР В УКРАЇНІ І В СВІТІ**



SERVIER
www.servier.it

Хірургічне лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози групою типу за класифікацією D'Egidio-Schein



В.М. Копчак

Наявність різноманітних хірургічних операцій та широке впровадження в практику мініінвазивних втручань створює дилему щодо вибору методу оперативного лікування хворих з ускладненими псевдокістами (ПК) підшлункової залози (ПЗ). Наразі стандартом у лікуванні ускладнених ПК ПЗ є лапаротомні втручання, при застосуванні яких спостерігаються низка важких післяопераційних ускладнень, довготривале перебування хворих у стаціонарі та летальність у післяопераційному періоді. Незважаючи на те що лапаротомія залишається операцією вибору, її використання не дозволяє покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з ускладненими ПК ПЗ. Більшість хірургів віддають сьогодні перевагу малотравматичним способам лікування ускладнених ПК ПЗ, через те що вони в деяких випадках збільшують вірогідність відстрочення лапаротомії, а іноді – є остаточними.

Однак дотепер не до кінця розроблені показання та протипоказання до виконання мініінвазивних втручань, залишаються незадовільними й віддалені результати оперативного лікування цих пацієнтів через велику кількість рецидивів ускладнень із прогресуванням хронічного панкреатиту, екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Тому розробка діагностичної і лікувальної програми з використанням мініінвазивних втручань є актуальною проблемою сучасної хірургії.

Метою цього дослідження було поліпшення результатів хірургічного лікування ускладнених ПК ПЗ II типу за класифікацією A. D'Egidio і M. Schein (1991) (постнекротичні псевдокісти, які виникли на тлі хронічного панкреатиту) із використанням мініінвазивних методик.

Проаналізовано результати оперативних втручань у 247 хворих на ускладнені ПК ПЗ II типу за класифікацією A. D'Egidio та M. Schein (1991), які знаходилися на лікуванні в хірургічних відділеннях Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медицини та медицини катастроф» та у відділі хірургії підшлункової залози і реконструктивної хірургії жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України за період з 2000 по 2015 рік (з них чоловіків – 78%, жінок – 22%; вік – 21-79 років, середній вік – 43,3±1,2 року). Усіх пацієнтів було обстежено за загальноприйнятими методиками дослідження крові й сечі, біохімічного дослідження крові. Було застосовано інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД), ендосонографія, спіральна комп'ютерна томографія (КТ) (з/без контрастування), ендоскопічна фіброгастродуоденоскопія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), ангіографія), а також морфологічні (бактеріологічні, цитологічні, гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні) методи дослідження. При виборі способу оперативного втручання брали до уваги вік пацієнта, оцінку за шкалою APACHE II, локалізацію ПК, вид ускладнення, а також ступінь дисфункції органу за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). При SOFA <3 дисфункція органу вважалася помірною, при ≥3 – тяжкою.

У структурі ускладнень ПК ПЗ II типу переважали: компресія ПК шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) – 93 (37,6%) пацієнта; кровотеча в порожнину ПК – 55 (22,3%) пацієнтів, нагноєння – 54 (21,9%) пацієнта, механічна жовтяниця – 35 (14,2%) пацієнтів, перфорація ПК – 6 (2,4%), розрив ПК – 4 (1,6%) пацієнта.

Як перший етап лікування до 119 хворих застосували мініінвазивні методики, до 128 – «відкриті» хірургічні втручання. Характер цих втручань у пацієнтів з ускладненими ПК ПЗ II типу наведено у таблиці.

Під час лікування інфікованих ПК ПЗ II типу (n=36) 22 пацієнтам виконані пункції під контролем УЗД, 9 – черезшкірні дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail». Повторно під контролем УЗД здійснено пункції 11 хворим; 1 пацієнту, в якості другого етапу лікування, виконано черезшкірні дренування під контролем УЗД за типом «pig tail».

Останніми роками впроваджується застосування ендосонографічних і ендоскопічних методів дренувань ПК ПЗ для ліквідації біліарної гіпертензії. Ендосонографічні пункції інфікованих ПК ПЗ виконано 3 пацієнтам. Повторну ендосонографічну пункцію проведено 1 хворому, а через 4 доби – ендоскопічну цистогастростомію зі стентуванням. Обов'язковою умовою для ендоскопічного внутрішнього дренування було щільне прилягання ПК до задньої стінки шлунку та ДПК і локальне випинання ПК до їх просвіту. Ендоскопічні анастомози формували за допомогою пластикових стентів (7-10 F) за типом «double-pig tail». В якості першого етапу лікування 1 хворому з інфікованою ПК і компресією шлунку виконано ендоскопічну цистогастростомію зі стентуванням; у післяопераційному періоді ПК погано дрениувалася, тому додатково було здійснено ендосонографічну пункцію ПК та через 5 діб – ендосонографічне дренування ПК. В анамнезі мали операції з приводу захворювань ПЗ 2 пацієнти, у яких виконувалися ендоскопічні втручання. Лапароскопічну цистоеюностомію виконано 1 хворому з інфікованою ПК ПЗ.

Хворим із ПК ПЗ, ускладненими механічною жовтяницею (n=7), проведено такі мініінвазивні втручання: 2 хворим – пункції ПК під контролем УЗД (у післяопераційному періоді потребували повторних пункцій); 1 пацієнту – черезшкірні дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail»; 2 хворим – ендосонографічні пункції; 1 хворому – ендоскопічну цистодуоденостомію (у післяопераційному періоді через 2 доби виникла дислокація стенту – було проведено повторну ендоскопічну цистодуоденостомію); 1 пацієнту з хронічним панкреатитом, ПК ПЗ, ускладненою механічною жовтяницею, гнійним холангітом, холедохолітазом, стенозуючим папілітом попередньо виконано ендоскопічну папілосфінктеротомію з літоекстракцією.

У хворих із ПК ПЗ, ускладненими компресією шлунку та/чи ДПК (n=31),

здійснено такі мініінвазивні втручання: 11 хворим – пункції ПК ПЗ під контролем УЗД (повторно пунктовані 4 пацієнти); 1 хворому – черезшкірне дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail»; 9 пацієнтам – ендосонографічні пункції ПЗ (повторно виконували ендосонографічні пункції 2 пацієнтам); 3 – ендоскопічні цистогастростомії. Як другий етап лікування після ендосонографічних пункцій 1 хворому з ПК голівки ПЗ, деформацією вихідного відділу шлунку й ДПК здійснено ендоскопічну цистогастростомію (у післяопераційному періоді виникла кровотеча, яку було зупинено консервативно); 1 пацієнту з ПК голівки ПЗ, субкомпенсованою дуоденальною непрохідністю проведено ендоскопічну цистодуоденостомію. Хворим із ПК ПЗ II типу, ускладненими компресією шлунку та/чи ДПК, здійснено такі лапароскопічні втручання: 4 пацієнтам – цистоеюностомію, 3 – зовнішні дренування ПК ПЗ.

Двом пацієнтам із ПК ПЗ II типу, ускладненими розривом, виконані черезшкірні дренування черевної порожнини під контролем УЗД. При ПК ПЗ II типу,

ускладнених перфорацією, виконані такі мініінвазивні втручання: 1 хворому – черезшкірні дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail»; 2 хворим – пункції ПК ПЗ під контролем УЗД (1 хворий в анамнезі мав черезшкірні дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail»).

П'ятнадцяти хворим із ПК ПЗ, ускладненими кровотечею в їх порожнину, виконували рентгенендоваскулярну оклюзію (РЕО) судини, що спровокувала кровотечу. Основними протипоказаннями до РЕО були: кровотечі з венозних судин, а також судин, недоступних для емболізації; наявність вираженого коллатерального кровотоку в ділянці кровотечі; кровотеча з магістральної судини, емболізація якої загрожувала життю пацієнта; відсутність технічної можливості оклюзії всіх джерел геморагії. У 2 пацієнтів із псевдоаневризмою селезінкової артерії (СА) на 2-гу добу після РЕО СА виник рецидив кровотечі, яку було ліквідовано за допомогою повторної РЕО. Після зупинки кровотечі, знову ж таки за допомогою РЕО, як другий етап терапії було здійснено: ендосонографічну пункцію ПК – 1 хворому; пункцію ПК під контролем УЗД – 1 пацієнту; черезшкірне дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail» – 1 хворому. В 1 пацієнта з кровотечею з магістральної

Таблиця. Види оперативних втручань у пацієнтів з ускладненими ПК ПЗ II типу

Вид втручання	Кількість прооперованих хворих	Кількість хворих, які мали ускладнення
Мініінвазивні втручання		
Ендоскопічна цистогастростомія зі стентуванням	4	2
Ендоскопічна цистодуоденостомія	1	1
Черезшкірні дренування ПК ПЗ за типом «pig tail»	17	2
Лапароскопічні зовнішні дренування ПК	3	-
Лапароскопічна цистоеюностомія	5	-
Черезшкірне пункційне дренування черевної порожнини під контролем УЗД	2	1
Рентгенендоваскулярні оклюзії судин	15	1
Установлення стент-графту	1	-
Усього	119	29
«Відкриті» оперативні втручання		
Зовнішні дренування ПК ПЗ	29	3
Цистоентероанастомоз	76	2
Цистоеюностомія, гепатікоєюностомія	2	-
Цистоеюностомія, холедоходуоденоанастомоз	1	-
Цистоеюностомія, холецистоеюностомія	3	-
Гепатікоєюностомія	1	-
Холецистостомія	1	-
Дистальна резекція ПЗ	6	-
Панкреатодуоденальна резекція	1	-
Усього	128	7

судини (загальна печінкова артерія) було встановлено стент-графт як метод альтернативного рентгенендоваскулярного втручання, що дозволило зберегти кровоток по судині й закрити дефект судинної стінки. Пункції ПК під контролем УЗД виконані у 18 пацієнтів (у 7 — повторні пункції ПК), черезшкірне дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail» — у 3 (в 1 хворого — повторні пункції під контролем УЗД). У 2 хворих, як другий етап терапії, проведено черезшкірне дренування ПК під контролем УЗД за типом «pig tail». Ендосонографічні пункції були виконані у 2 хворих із ПК ПЗ, ускладненими кровотечею (в 1 пацієнта пункцію ПК виконано вдруге через 7 діб внаслідок рецидиву ПК).

«Відкриті» втручання у хворих на ускладнені ПК ПЗ II типу здійснювались і як самостійні операції, і в якості другого етапу лікування після мініінвазивного втручання. За наявності інфікованих ПК ПЗ II типу (n=18) 7 хворим виконано цистоеюностомію (у тому числі 1 пацієнту з інфікованою ПК голівки ПЗ, ПК хвоста ПЗ, механічною жовтяницею, компресією ДПК — цистоеюностомію з зовнішнім дренуванням ПК хвоста ПЗ); 10 — зовнішні дренування ПК ПЗ. Дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією виконано 1 хворій із посттравматичною інфікованою ПК хвоста ПЗ, посттравматичною кістою селезінки. В 1 хворій після зовнішнього дренування панкреатичної ПК на 14-ту добу виникло рідинне скупчення в заочеревинному просторі, яке було пунктовано під контролем УЗД. У ранній післяопераційний період в 1 хворого на 3-тю добу після цистоеюностомії розвинувся лівобічний ексудативний плеврит, який було ліквідовано за допомогою пункції лівої плевральної порожнини.

При ПК ПЗ, ускладнених компресією шлунку та/або ДПК (n=62), 7 пацієнтам виконані лапаротомії, зовнішні дренування ПК ПЗ (у тому числі в 1 хворого з цистогастральною норницею операцію доповнено ушиванням отвору шлунка). В 1 хворого на 9-ту добу після оперативного втручання виникла арозивна кровотеча в порожнину ПК, за допомогою РЕО нижньої панкреатодуоденальної артерії кровотечу було зупинено. При ПК ПЗ, ускладнених компресією шлунку та/або ДПК, 52 пацієнтам здійснено лапаротомії, цистоеюностомії (з них 1 хворому з ПК голівки і тіла ПЗ, частковою дуоденальною непрохідністю цистоеюностомію було доповнено гастроентеростомією; 2 хворим виконані цистоеюностомії на зовнішньому дренажі; 1 пацієнту проведено зовнішнє дренування головної панкреатичної протоки).

Операцію Бегера з зовнішнім дренуванням холедоха виконано 1 хворому з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК голівки ПЗ, субкомпенсованим стенозом ДПК завдяки компресії збільшеною голівкою ПЗ (в анамнезі хворому 2 міс тому було виконано цистоеюностомію). Через деякий час після операції виникла недостатність панкреатоеюноанастомозу. Бернську модифікацію операції Бегера проведено 1 пацієнту з ПК голівки ПЗ, субкомпенсованим стенозом ДПК. Дистальна резекція ПЗ, драбинчаста резекція шлунку виконані 1 хворому з гігантською (65х35 см) посттравматичною ПК хвоста ПЗ, компресією шлунку й ДПК.

При ПК ПЗ, ускладнених механічною жовтяницею (n=28), 13 хворим виконані цистоеюностомії. У післяопераційному періоді в 1 хворого на 2-гу добу виникла кровотеча в порожнину ПК; було

здійснено релапаротомію, знято цистоеюностому, виконані гемостаз, зовнішнє дренування порожнини ПК, рецистоеюностомія. Двом пацієнтам виконано повздожню панкреатоеюностомію, гепатікоєюностомію; 1 пацієнту — цистоеюностомію, холедоходуоденоанастомоз, холецистектомію; 3 хворим — цистоеюностомію, холецистоеюностомію. Проведено гепатікоєюностомію і, як другий етап лікування, здійснено пункцію та черезшкірне дренування ПК під контролем УЗД 1 хворому з ПК голівки ПЗ, механічною жовтяницею. У ранньому післяопераційному періоді у хворого виникла зовнішня панкреатична норія. Холецистостому для декомпресії жовчовивідних протоків виконано 1 пацієнту з ПК ПЗ, гострою механічною жовтяницею і супутньою патологією серця після невдалих спроб ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Здійснено лапаротомію, санацію та зовнішнє дренування ПК ПЗ, холецистектомію, холедохолітотомію, зовнішнє дренування холедоха 1 хворому з постнекротичною ПК хвоста ПЗ, гострою механічною жовтяницею, біліарною гіпертензією, хронічним калькульозним холециститом, станом після ендоскопічної папілосфінктеротомії, літоекстракції.

Резекцію ПЗ за Фреєм виконано 4 пацієнтам: 1 пацієнту з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК ПЗ із компресією інтрапанкреатичної частини холедоха, механічною жовтяницею (операцію Фрея доповнено повздожньою цистопанкреатоеюностомією, дуктопанкреатостомією); 1 — з ПК голівки-тіла ПЗ, ускладненою механічною жовтяницею, холестатичним гепатитом (операцію Фрея доповнено холецистоеюностомією); 1 — з ПК голівки ПЗ, ускладненою гострою механічною жовтяницею, хронічним холециститом (операцію Фрея доповнено холецистектомією, гепатікоєюностомією); 1 — з ПК голівки ПЗ, тубулярним стенозом холедоха, гострою механічною жовтяницею. В 1 хворого на 1-шу добу після операції виникла черевна кровотеча (за допомогою дренажів отримано до 100 мл геморагічного ексудату), в ургентному порядку виконано релапаротомію, черевну кровотечу зупинено, проведені санація й дренування черевної порожнини. Дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією виконано 1 хворому з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК тіла-хвоста ПЗ, механічною жовтяницею, станом після ендосонографічної пункції ПЗ (1 міс тому). Бернську модифікацію операції Бегера виконано 1 пацієнту з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК голівки ПЗ, механічною жовтяницею, біліарною гіпертензією.

При ПК ПЗ, ускладнених перфорацією (n=3), 1 пацієнту проведено цистоеюностомію; 1 — зовнішнє дренування ПК. Дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією, ушиванням дефекту товстої кишки виконано 1 пацієнту з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, інфікованою ПК ПЗ, ускладненою перфорацією в товсту кишку.

При ПК ПЗ, ускладнених нагноєнням і розривом, розповсюдженням перитонітом, 1 пацієнту виконано лапаротомію, санацію та дренування черевної порожнини; 1 хворому з ПК ПЗ, ускладненій проривом у гризовий мішок, виконано герніолапаротомію, зовнішнє дренування ПК ПЗ.

При ПК ПЗ, ускладнених кровотечею в їх порожнину (n=15), 9 пацієнтам виконано лапаротомії, гемостаз, зовнішнє дренування ПК ПЗ (у тому числі 1 хворому з ПК ПЗ, ускладненою кровотечею

в її порожнину та механічною жовтяницею, гнійним холангітом зовнішнє дренування ПК доповнено гепатікоєюностомією, холецистектомією, в 1 пацієнта операцію закінчено оментобурсостомією). В 1 хворого післяопераційний період ускладнився гіпостатичною двобічною пневмонією, анемією, лівобічним гідротораксом; пацієнту проведено консервативну замісну гемостатичну терапію, дренування лівої плевральної порожнини за Бюлау. Трьом хворим здійснено лапаротомію і цистоеюностомію. Дистальну резекцію зі спленектомією виконано 2 хворим із ПК хвоста ПЗ, ускладненою кровотечею в її порожнину (в 1 пацієнта ПК ПЗ ускладнена аневризмою СА, ще в 1 — арозією стінки СА та вени, інфарктом селезінки, окрім того, в анамнезі — РЕО СА 1 міс тому). Панкреатодуоденальну резекцію було зроблено 1 пацієнту з ПК ПЗ, ускладненою кровотечею в її порожнину, аневризмою гастродуоденальної артерії до 10 см, механічною жовтяницею, холангітом (емболізувати аневризму не було можливості через її гігантські розміри).

Як другий етап лікування 22 хворим на ускладнені ПК ПЗ були виконані лапаротомії з наступною ліквідацією самої ПК. При лікуванні інфікованих ПК ПЗ II типу, як другий етап, після пункції під контролем УЗД та черезшкірні дренування ПК під контролем УЗД 4 хворим виконані лапаротомії, зовнішнє дренування ПК, 1 пацієнту — лапаротомію, цистоеюностомію. В 1 хворого після зовнішнього дренування ПК на 11-ту добу в черевній порожнині виникло рідинне скупчення, яке ліквідоване пункцією під контролем УЗД. Операцію Фрея з повздожньою панкреатоеюностомією після пункції та черезшкірне дренування ПК виконано 1 пацієнту з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, інфікованою ПК ПЗ, субкомпенсованою жовчною гіпертензією. Дистальна резекція ПЗ зі спленектомією здійснена 1 хворому з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, багатокамерною постнекротичною ПК ПЗ з інфікуванням, станом після лапаротомії, цистоеюностомії 2 міс тому. Післяопераційний період ускладнився ексудативним лівобічним плевритом, який був ліквідований за допомогою пункції лівої плевральної порожнини під контролем УЗД.

При лікуванні ПК ПЗ, ускладнених компресією шлунку та/або ДПК, в якості другого етапу лікування після пункції під контролем УЗД 2 хворим проведені лапаротомії, цистоеюностомії (в 1 хворого в анамнезі виконувалось ендобіліарне стентування холедоха), 1 хворому було проведено лапаротомію, зовнішнє дренування ПК; 1 пацієнту після ендосонографії, як другий етап, — лапаротомію і зовнішнє дренування ПК, ще 1 пацієнту — резекцію голівки ПЗ за Бернською модифікацією операції Бегера.

Одному хворому з інфікованою ПК ПЗ, ускладненою механічною жовтяницею та деформацією шлунку, після черезшкірного дренування ПК під контролем УЗД, як другий етап лікування, виконані лапаротомія, зовнішнє дренування ПК ПЗ. Одному пацієнту з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК ПЗ, ускладненою механічною жовтяницею, гнійним холангітом, холедохолітіазом, стенозуючим папілітом попередньо було проведено ендоскопічну папілосфінктеротомію з літоекстракцією, з наступною лапаротомією, цистоеюностомією, холецистектомією, зовнішнім дренуванням холедоха.

В 1 хворого з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом, ПК тіла та хвоста ПЗ, псевдоаневризмою СА після зупинки кровотечі за допомогою РЕО СА після стабілізації стану виконано лапаротомію, цистоеюностомію за Ру.

У 4 хворих із ПК ПЗ, ускладненими кровотечею в їх порожнину, після попередніх пункцій під контролем УЗД для декомпресії виконані лапаротомії, санація та зовнішнє дренування ПК, в 1 хворого на 15-ту добу виник рецидив ПК, який був ліквідований за допомогою пункції ПК під контролем УЗД. У 2 хворих після УЗД пункцій ПК виконані цистоеюностомії. В 1 пацієнта з ПК голівки ПЗ із розривом та кровотечею в її порожнину після пункції під контролем УЗД були виконані лапаротомія, санація й дренування черевної порожнини; на 5-ту добу післяопераційного періоду розвилася черевна кровотеча, для її ліквідації було виконано пункцію ПК під контролем УЗД, призначено консервативну гемостатичну терапію, але через 10 діб відбувся рецидив кровотечі — пацієнту були проведені релапаротомія, гемостаз, санація та дренування черевної порожнини. У післяопераційному періоді у хворого виникла двобічна нижньодольова гіпостатична пневмонія, проведено консервативну терапію, на 39-ту добу пацієнт був виписаний із лікарні.

Висновки

У ході лікування хворих із ПК ПЗ II типу необхідно застосовувати індивідуалізовану лікувальну тактику, що базується на новітніх мініінвазивних методах втручання. У хворих з ускладненими ПК ПЗ у 81,5% випадків мініінвазивні методики були заключним етапом лікування. У 18,5% випадків ці методики використовувались як «вичікувальна» тактика, для полегшення загального стану хворого, з подальшим виконанням лапаротомного втручання. Виконання радикальних оперативних втручань залежало від тяжкості стану пацієнтів, розповсюдженості хронічного панкреатиту, локалізації ПК, стану протокової системи, а також наявності ускладнень з боку суміжних органів. Отже, при лікуванні ускладнених ПК ПЗ мініінвазивні та «відкриті» втручання доцільно застосовувати як взаємодоповнюючі, з великим діапазоном діагностичних і лікувальних можливостей.

Література

1. Ендоскопічні та лапароскопічні методи лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози / В.М. Копчак, К.В. Копчак, І.В. Хомяк та ін. // Архів клінічної медицини. — 2014. — № 2 (20), ч. II. — С. 56-58.
2. Етапні хірургічні втручання при ускладненому хронічному панкреатиті / А.І. Суходоля, В.В. Петрушенко, О.О. Підмурняк та ін. // Харківська хірургічна школа. — 2013. — № 2. — С. 85-88.
3. Каниковський О.Е. Вибір обсягу хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту / О.Е. Каниковський, І.В. Павлик // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2014. — № 1 (49). — С. 90-93.
4. Ковальчук Л.Я. Досвід лікування постнекротичних кіст підшлункової залози / Л.Я. Ковальчук, Б.Т. Степан // Шпитальна хірургія. — 2009. — № 3. — С. 48-50.
5. Оценка эффективности органосохраняющей хирургической тактики при осложненном хроническом панкреатите / Т.А. Кадошук, О.Е. Каниковский, В.В. Петрушенко и др. // Клінічна хірургія. — 2009. — № 7-8. — С. 48-50.
6. D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // Br. J. Surg. — 1991. — Vol. 78, № 8. — P. 981-984.
7. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection / C.D. Briggs, C.D. Mann, G.R.B. Irving et al. // J. Gastrointest. Surg. — 2009. — Vol. 13. — P. 1129-1137.
8. Short- and long-term results of pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis: a retrospective Japanese single-center study / T. Sudo, Y. Murakami, Y. Uemura [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Sci. — 2014. — № 21. — P. 426-432.

Актовегин в лечении осложненных форм хронической венозной недостаточности

Актуальность проблемы хронической венозной недостаточности (ХВН) обусловлена прежде всего широкой распространенностью заболевания. Согласно данным статистики, возникновение этой патологии среди трудоспособной части населения превышает 70%. Более чем в 50% случаев причиной развития трофических язв нижних конечностей (НК) является ХВН. Трофические нарушения, возникающие на этом фоне, приводят к длительной нетрудоспособности и инвалидности среди лиц наиболее активного трудоспособного возраста, к ограничению основных категорий жизнедеятельности – от способности к трудовой деятельности до возможности самостоятельно передвигаться и обслуживать себя, что существенно снижает качество их жизни.

Причинами возникновения ХВН является развитие первичных и вторичных патологических процессов, приводящих к повреждению стенки вен и их клапанного аппарата. В результате формируются патологические рефлюксы крови, варикозная трансформация подкожных вен, нарастают макрогемодинамические и микроциркуляторные нарушения. В случае отсутствия адекватного лечения болезнь постепенно прогрессирует: появляются отеки НК, развиваются трофические нарушения кожи с образованием язв. Очень часто первичное поражение вен НК и приводит к развитию варикозной болезни.

Независимо от причины ХВН в основе патогенеза трофических нарушений лежат изменения местного питания и защитных свойств кожи, развивающиеся вследствие тканевой гипоксии на фоне патологических венозных рефлюксов. При изучении данной проблемы ученые все больше внимания уделяют проблемам нарушения микроциркуляции. Длительная венозная недостаточность приводит к спазму в артериях, что сопровождается гиперплазией интимы, склерозированием и тромбированием артериол гиподермы, уменьшением количества капилляров, возникновением феномена артериоло-венулярного шунтирования крови и редукцией микроциркуляторного русла [9].

Современное консервативное лечение ХВН должно носить комплексный характер и в качестве основных компонентов включать в себя модификацию образа жизни, компрессионную и фармакологическую терапию [6]. В этом контексте наиболее часто используемыми препаратами базисных групп являются растворы декстранов (реополиглюкин) в сочетании с антиагрегантами (пентоксифиллин). Их применение обеспечивает улучшение реологических свойств крови, повышение изгибаемости эритроцитов, снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, понижение уровня фибриногена в плазме крови, способствует ускорению отдачи кислорода клеткам. Кроме того, при лечении ХВН, осложненной трофическими язвами, применяются синтетические аналоги простагландина E1, в том числе алпростадил. К основным недостаткам этого препарата относят его высокую стоимость и необходимость госпитализации больного для тщательного гемодинамического контроля при проведении курса терапии [9].

К медикаментозным препаратам, позволяющим компенсировать нарушения микроциркуляции при заболеваниях сосудистого русла НК различной этиологии, относится Актовегин. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы, обладающие высокой биологической активностью. Актовегин содержит макроэлементы – магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейрoактивные микроэлементы – кремний и медь. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому намного лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, присутствующие в составе солей. Магний – один из самых важных для организма макроэлементов – является компонентом нейропептидных ферментов и каталитическим центром всех известных нейропептидов [12]. Магний входит в состав 13 металлопротеинов и более 300 ферментов, он необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы участвуют в активизации супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, способствующего превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того, магний, который содержится в глутатионпероксидазе, участвует

в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , что приводит к образованию глутатиона. Инозитолфосфат-олигосахариды, входящие в состав препарата Актовегин, оказывают инсулиноподобное действие, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя на инсулиновые рецепторы.

Таким образом, метаболический эффект реализуется за счет увеличения утилизации кислорода и улучшения энергетического метаболизма, а также усиления транспорта глюкозы в клетку. К характерным эффектам препарата можно отнести улучшение метаболической активности микрососудистого эндотелия, эндотелиопротекторное действие на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла; антиоксидантное действие, торможение оксидантного стресса; снижение содержания активных форм кислорода; дозозависимое снижение продукции активных форм кислорода фагоцитами крови у больных с ХВН; достоверную защиту нейронов от гибели при добавлении пероксида водорода; ингибирование активности ядерного фермента поли-(АДФ-рибоза)полимеразы (ПАРП), играющего важную роль в развитии дисфункции эндотелия и диабетической нейропатии; нейропротективное действие, торможение нейронального апоптоза; активацию нуклеарного фактора NF-kB, участвующего в регуляции процессов апоптоза, воспаления и др.

Клиническая эффективность препарата Актовегин обусловлена его выраженным эндотелиопротекторным действием именно на уровне микрососудистого русла. Через 2 ч после внутривенной инфузии препарата Актовегин отмечается существенное увеличение вазомоторной активности прекапиллярных артериол и скорости капиллярного кровотока, уменьшение количества элементов артериоловенулярного шунтирования и снижение степени выраженности гидратации (отека) интерстициального пространства.

Также отмечают увеличение вазомоторной активности прекапиллярных артериол за счет усиленной выработки эндотелием оксида азота, повышение непосредственно обменной функции эндотелия, проявляющееся в увеличении поступления кислорода в ткани [4].

Был проведен ряд исследований, позволяющих оценить положительную динамику применения депротеинизированного гемодеривата крови телят в клинической практике. Так, в одном из исследований [8] при лечении осложненных форм ХВН назначался препарат Актовегин и проводилась оценка динамики наиболее типичных клинических синдромов: наличие и/или уменьшение отека дистальных отделов нижних конечностей; синдром тяжелых ног (боли, тяжесть, утомляемость конечности). В исследовании приняли участие 55 больных с осложненными формами варикозной болезни НК. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. В первой группе (n=22) в лечении больных применялись гидрофильные мази с антимикробным и/или противовоспалительным действием: метилурацил, левомеколь и диоксиколь; препарат венотонизирующего и ангиопротективного действия диосмин в дозе 1000 мг/сут; внутривенные инфузии: реополиглюкин 200 мл 10% раствора + 100 мг (5 мл) пентоксифиллина 1 р/сут в течение 10 дней. Пациентам второй группы (n=22) для местного лечения назначали препарат Актовегин по схеме. Больные третьей группы (n=11) наряду с местным применением препарата Актовегин сочетали терапию реополиглюкином, пентоксифиллином и 20% раствором препарата Актовегин в дозе по 250 мл ежедневно в течение 10 дней. (В настоящий момент лекарственные формы препарата Актовегин для местного лечения в Украине не зарегистрированы. – Прим. ред.). В исследование

были включены больные с осложненными формами ХВН как на фоне варикозной болезни, так и с посттромбофлебитическим синдромом. Верификация диагноза осуществлялась согласно клинической международной классификации (система CEAP): все пациенты имели 4, 5 или 6 стадию ХВН НК. При анализе результатов исследований большое внимание уделялось наиболее типичным клиническим синдромам.

Установлено, что в первой и второй группах через 1 мес от начала наблюдения отмечалось уменьшение количества пациентов с отечным синдромом, причем это уменьшение было статистически значимым. Вместе с тем при введении в комплекс лечебных мероприятий внутривенных инфузий препарата Актовегин (третья группа) наблюдалось более выраженное уменьшение количества пациентов с отечным синдромом через 1 мес (более чем в 2 раза), что достоверно отличалось от показателей в первой и второй группах. Похожие данные были получены в отношении динамики течения синдрома тяжелых ног: в первой и второй группах зафиксировано достоверное уменьшение и купирование синдрома через 1 мес от начала лечения (45 и 47% соответственно). В третьей группе лишь 24% участников отмечали проявления синдрома тяжелых ног, то есть количество пациентов с таким синдромом уменьшилось почти в 4 раза. Таким образом, использование препарата Актовегин достоверно улучшало параметры микроциркуляции, способствовало уменьшению отечного и болевого синдрома. Отмечено, что назначение препарата в виде внутривенных инфузий в качестве компонента системной фармакотерапии эффективно в отношении коррекции микроциркуляторных расстройств. Применение препарата Актовегин (внутривенно) в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии способствовало уменьшению частоты возникновения синдрома тяжелых ног в 4 раза уже через 1 мес от начала лечения.

В наблюдательном исследовании, проводившемся с 2007 по 2010 г., с участием 762 пациентов с различными классами варикозной болезни НК было показано, что одной из эффективных схем лечения ХВН является курс внутривенных инфузий 10% раствора препарата Актовегин 250 мл №15, затем прием таблетированной формы препарата по 1 таблетке 3 р/сут на протяжении 45 дней. Такая схема подтвердила свою эффективность и характеризовалась хорошей переносимостью и безопасностью [10].

Выводы

1. Назначение препарата Актовегин в виде внутривенных инфузий в качестве компонента системной фармакотерапии эффективно в отношении коррекции микроциркуляторных расстройств.
2. Применение препарата Актовегин внутривенно в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии способствует купированию отечно-болевого синдрома у половины пациентов через 1 мес от начала лечения.
3. Использование препарата Актовегин внутривенно в сочетании с другими препаратами системной фармакотерапии обеспечивает уменьшение количества пациентов с синдромом тяжелых ног в 4 раза через 1 мес от начала лечения.
4. Дополнительное назначение инфузий препарата Актовегин в качестве компонента системной фармакотерапии способствует улучшению гемореологии – снижаются показатели вязкости крови и улучшаются микроциркуляторные параметры.
5. Согласно результатам исследования препарат Актовегин рекомендуется для лечения пациентов с осложненными формами ХВН НК по следующей схеме: 20% раствор препарата Актовегин по 250 мл ежедневно в течение 10 дней.

Статья печатается в сокращении и с изменениями.

Список литературы находится в редакции.

Печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AVG/0218/0005



АКТОВЕГИН

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



- Улучшение микроциркуляции и метаболизма в зонах ишемии¹
- Ускорение заживления язвенных дефектов при ХВННК²
- Увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ХИНК³
- Доказанная эффективность в лечении пациентов с диабетической полинейропатией⁴

ХВННК — хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

1. Учкін І.Г. і соавт. Справочник поликлинического врача, 2014; 1:4–11. 2. Учкін І.Г. і соавт. РМЖ, 2007, 15(12):981–985. 3. Müller-Bühl U. et al. Therapiewoche 1991; 41(4):188–196. 4. Ziegler et al. Diabetes Care 2009;32:1479–1484.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такеда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909.

000 «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



8 **премий
ПАНАЦЕЯ**

2006, 2010–2012,
2014–2017

Ефективність фондапаринуксу в профілактиці венозної тромбоемболії в пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю



Тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), які сьогодні прийнято об'єднувати під загальним терміном «венозна тромбоемболія» (ВТЕ), посідають важливе місце у структурі госпітальних ускладнень та летальності. Щороку ТГВ і ТЕЛА діагностують у 100-160 осіб на 100 тис. населення, при цьому близько 10-15% пацієнтів гинуть у найближчі місяці після розвитку цих ускладнень.

Найвищий ризик тромбоемболічних ускладнень відзначають у пацієнтів, які перенесли тяжкі травми або ортопедичні втручання. У разі невиконання адекватних профілактичних заходів можливість розвитку ВТЕ при переломі стегнової кістки, тотальному ендопротезуванню кульшового та колінного суглоба сягає 40-70%, тоді як при урологічних, абдомінальних, нейрохірургічних та гінекологічних втручаннях становить від 10 до 20% (D. Kundiff, 2004).

Упродовж тривалого часу золотим стандартом для запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням при ортопедичних втручаннях вважався один із перших представників низькомолекулярних гепаринів (НМГ) — еноксапарин. Утім, сьогодні деякі із сучасних антикоагулянтів не лише не поступаються, а й перевершують еноксапарин за своєю ефективністю і безпекою. До них належить перший синтетичний селективний інгібітор активованого фактора Х (Ха) фондапаринукс. Наразі накопичено достатньо даних, що підтверджують його високу ефективність і безпеку під час використання в ортопедії і травматології.

Ефективність післяопераційного застосування фондапаринуксу з метою профілактики розвитку ВТЕ під час планових операцій із заміни кульшового суглоба вивчали в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні EPHESES.

У спостереження залучили 2309 пацієнтів, яким було заплановано виконання операції із заміни кульшового суглоба. Із них 1827 хворих, які відповідали критеріям для аналізу ефективності, були розподілені на групи для отримання фондапаринуксу в дозі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу (перша доза — через 6±2 год після операції) та еноксапарину в дозі 40 мг підшкірно 1 раз на добу (перша доза — за 12±2 год до операції) протягом 5-9 днів. Подальше спостереження відбувалося у проміжку між 35-м і 49-м днями.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності

Випадки розвитку венозних тромбоемболічних явищ (ВТЯ), що включали ТГВ, ТЕЛА або обидва цих захворювання, протягом 11 днів після операції. Усім пацієнтам із ТГВ було виконано білатеральну венографію через 5-11 днів після операції.

Первинна кінцева точка оцінки безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, інтраспінальна, внутрішньочерепна кровотеча або кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥ 2 ; індекс кровоточивості обчислюють так: до кількості одиниць перелитого еритроцитної маси або цільної крові додають різницю між рівнем гемоглобіну до й після кровотечі).

Частота розвитку ВТЯ протягом 11 днів (первинна кінцева точка) у групі прийому фондапаринуксу становила 4% (37/908 пацієнтів), що значно нижче ($p < 0,0001$) порівняно з групою застосування еноксапарину — 9% (85/919 учасників) (рис. 1).

Частота проксимального ТГВ була значно нижчою на тлі отримання фондапаринуксу, ніж еноксапарину (6/922 і 23/927 пацієнтів відповідно; відносне зниження ризику (ВЗР) — 74%; $p = 0,0021$). Кількість хворих, які потребують лікування ВТЯ, діагностованих протягом 11 днів, була значно нижчою на тлі застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину (40/997 і 88/999 пацієнтів відповідно; $p < 0,0001$). В обох терапевтичних групах спостерігалися лише поодинокі випадки розвитку ТЕЛА впродовж 11 днів (по два випадки у кожній групі). В обох групах загальна частота розвитку симптоматичних ВТЯ протягом 49 днів становила 1%.

Вища ефективність застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину не залежала від характеристик пацієнта, застосованих хірургічних методів та виду анестезії.

Якщо говорити про випадки виникнення серйозної кровотечі, то не було виявлено клінічно значущої різниці між двома режимами лікування ($p = 0,11$). Протягом 11 днів було зареєстровано 40 випадків серйозної кровотечі в операційному полі із 47 на тлі застосування фондапаринуксу і 29 із 32 випадків — під час прийому еноксапарину (85 і 91% відповідно).

Отже, фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на добу (перша доза — після операції) продемонстрував значно вищу ефективність ($p < 0,0001$) у профілактиці ВТЯ порівняно з еноксапарином у дозі 40 мг 1 раз на добу (перша доза — перед операцією). Ризик виникнення клінічно значущих випадків кровотечі в обох терапевтичних групах був низьким.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні PENTHIFRA порівнювали ефективність та безпеку застосування фондапаринуксу й еноксапарину в профілактиці ВТЕ після планових серйозних операцій на колінному суглобі.

Із 1049 осіб, яким була запланована операція на колінному суглобі, 1034 пацієнти були включені в аналіз безпеки й 724 (69%) — в аналіз ефективності.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнти приймали фондапаринукс у дозі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу (перша доза — через 6±2 год після операції) та еноксапарин у дозі 30 мг підшкірно 2 рази на добу (перша доза — через 12-24 год після операції) протягом 5-9 днів. Подальше спостереження відбувалося у проміжку між 35-м і 49-м днями.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності

Випадки ВТЯ, що включали ТГВ, ТЕЛА або обидва ці захворювання протягом 11 днів після операції. Усім пацієнтам із ТГВ було виконано білатеральну венографію через 5-11 днів після операції.

Первинна кінцева точка оцінки безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, внутрішньочерепна, інтраспінальна кровотеча або кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥ 2).

Кінцеві точки оцінки ефективності

У 12,5% пацієнтів (45/361 пацієнт) частота виникнення ВТЯ протягом 11 днів (первинна кінцева точка) була значно нижчою ($p < 0,001$) на тлі застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину (27,8%; 101/363 пацієнти); ВЗР — 55,2% (рис. 2).

Частота розвитку проксимального ТГВ, що є поширеною причиною ТЕЛА, була значно нижчою у групі застосування фондапаринуксу, ніж у групі прийому еноксапарину (2,4 і 5,4% відповідно). Кількість пацієнтів, які потребували лікування ВТЯ, діагностованих протягом 11 днів, була значно нижчою при отриманні фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (15,1 і 25,1% відповідно; $p < 0,001$). Несмертельна ТЕЛА протягом 11 днів в обох терапевтичних групах траплялася рідко (один випадок у групі фондапаринуксу й чотири випадки в групі еноксапарину).

Було показано, що перевага фондапаринуксу над еноксапарином не залежить від характеристик пацієнта, застосованих хірургічних методів та виду анестезії.

Кінцеві точки оцінки безпеки

Випадки виникнення серйозних кровотеч частіше зустрічалися при застосуванні фондапаринуксу (11 випадків, або 2,1%), ніж еноксапарину (1 випадок, або 0,2%). Кількість клінічно значущих випадків кровотечі (смертельна кровотеча, несмертельна кровотеча в життєво важливому органі або повторна операція у результаті кровотечі) та випадків незначної кровотечі не відрізнялася між двома групами.

Отже, застосування фондапаринуксу в дозі 2,5 мг 1 раз на добу (перша доза — після операції) продемонструвало статистично значущу перевагу у профілактиці ВТЯ порівняно з еноксапарином у дозі 30 мг 2 рази на добу (перша доза — після операції), зберігаючи при цьому профіль безпеки, що порівняний з безпекою еноксапарину. Клінічно значущі випадки кровотечі в обох групах траплялися рідко.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні PENTATHLON 2000 порівнювали ефективність та безпеку застосування фондапаринуксу й еноксапарину у профілактиці ВТЕ після планових серйозних операцій із заміни кульшового суглоба.

У спостереження залучили 2275 пацієнтів, яким було заплановано операцію із заміни кульшового суглоба; із них 1584 пацієнти (70%) були придатними для аналізу ефективності. Останніх розподілили на 2 групи — для отримання фондапаринуксу в дозі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу (перша доза — через 6±2 год після операції) та еноксапарину в дозі 30 мг підшкірно 2 рази на добу (перша доза — через 12-24 год після операції) протягом 5-9 днів. Подальше спостереження відбувалося у проміжку між 35-м і 49-м днями.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності

Випадки виникнення ВТЯ, що включали ТГВ, ТЕЛА або обидва ці захворювання, протягом 11 днів після операції. Усім пацієнтам із ТГВ було виконано білатеральну венографію через 5-11 днів після операції.

Первинна кінцева точка оцінки безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, внутрішньочерепна, інтраспінальна кровотеча або кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥ 2).

Кінцеві точки оцінки ефективності

У групі застосування фондапаринуксу спостерігалася тенденція до зниження частоти виникнення ВТЯ впродовж 11 днів (6%; 48/787 пацієнтів; $p = 0,099$) порівняно з групою прийому еноксапарину (8%; 66/797 пацієнтів); ВЗР — 26% (рис. 3).

Частота розвитку ТГВ була значно нижчою на тлі прийому фондапаринуксу порівняно з групою, яка отримувала еноксапарин (44/784 і 65/796 хворих відповідно; ВЗР — 31,3%; $p = 0,047$). Кількість пацієнтів, які потребували лікування ВТЯ, діагностованих протягом 11 днів, значно не відрізнялася у групі застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину (5 і 7% відповідно; $p < 0,086$).

Кінцеві точки оцінки безпеки

Відмінностей між клінічно значущими випадками виникнення серйозної кровотечі виявлено не було. У двох пацієнтів (0,2%) у групі фондапаринуксу і у трьох пацієнтів (0,3%) у групі еноксапарину сталися випадки смертельної кровотечі, кровотечі в життєво важливому органі та кровотечі, що потребували повторної операції.

Отже, під час застосування фондапаринуксу (1 раз на добу, перша доза — після операції) було досягнуто клінічно значущого покращення у профілактиці ВТЯ порівняно із прийомом еноксапарину. Фондапаринукс продемонстрував більш високу ефективність, зберігаючи профіль безпеки, порівняний із безпекою еноксапарину. Підвищення ризику клінічно значущої кровотечі не спостерігалось.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні PENTAMAKS порівнювали ефективність та безпеку фондапаринуксу з еноксапарином у профілактиці ВТЕ після операцій, пов'язаних із переломом стегна.

У дослідження було залучено 1711 пацієнтів, яким було заплановано операцію, пов'язану з переломом верхньої третини стегна; із них 1250 пацієнтів (73,1%) відповідали критеріям для аналізу ефективності.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнтам першої групи призначали фондапаринукс у дозі 2,5 мг підшкірно

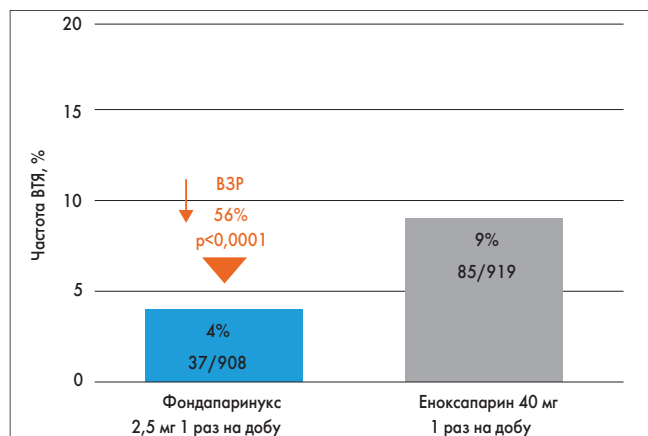


Рис. 1. Первинний критерій ефективності — ВТЕ протягом 11 днів (% пацієнтів)

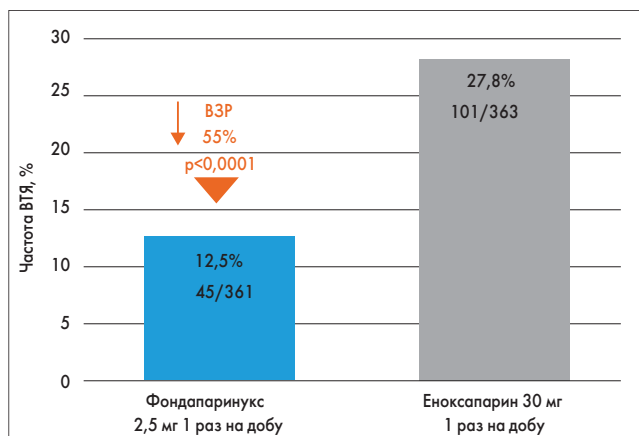


Рис. 2. Первинний критерій ефективності — ВТЕ протягом 11 днів (% пацієнтів)

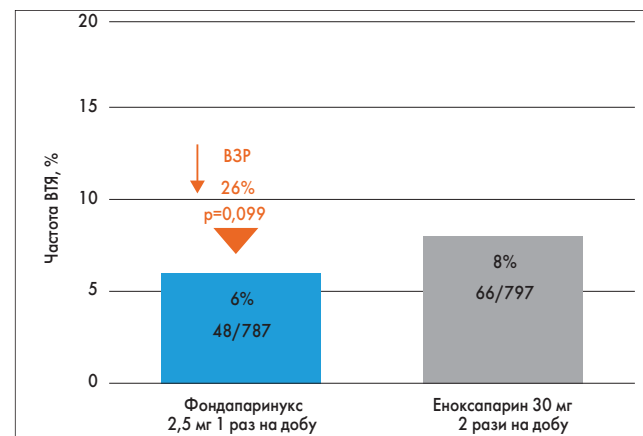


Рис. 3. Первинний критерій ефективності — ВТЕ протягом 11 днів (% пацієнтів)

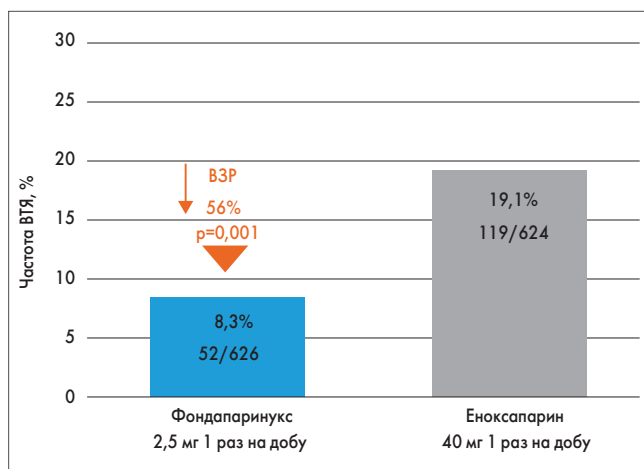


Рис. 4. Первинний критерій ефективності – ВТЕ протягом 11 днів (% пацієнтів)

1 раз на добу (перша доза – через 6±2 год після операції), а учасники другої групи приймали еноксапарин у дозі 40 мг 1 раз на добу (перша доза – за 12±2 год до операції) протягом 5-9 днів. Подальше спостереження відбувалося у проміжку між 35-м і 49-м днями.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності

Випадки розвитку ВТЯ, що включали ТГВ, ТЕЛА або обидва ці захворювання, протягом 11 днів після операції. Усім пацієнтам із ТГВ було виконано білатеральну венографію через 5-11 днів після операції.

Первинна кінцева точка оцінки безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, внутрішньочерепна, інтраспінальна кровотеча або кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥2).

Кінцеві точки оцінки ефективності

У 8,3% пацієнтів (52/626 хворих), які приймали фондапаринукс, частота виникнення ВТЯ протягом 11 днів була значно нижчою (p<0,001) порівняно з тими, кому було призначено еноксапарин (19,1%; 119/624 пацієнти); ВЗР – 56% (рис. 4).

Частота розвитку проксимального ТГВ була значно нижчою на тлі застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину (0,9 і 4,3% відповідно; p<0,001). Кількість пацієнтів, які потребували лікування ВТЯ, діагностованих протягом 11 днів, була значно нижчою у групі отримання фондапаринуксу порівняно з групою прийому еноксапарину (6,1 і 11,7% відповідно; p<0,001). В обох терапевтичних групах спостерігалися поодинокі випадки розвитку ТЕЛА протягом 11 днів (по 3 випадки (0,3%) в кожній групі). Вища ефективність застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину не залежала від характеристик пацієнта, застосованих хірургічних методів та виду анестезії.

Кінцеві точки оцінки безпеки

Не було виявлено клінічно значущої різниці між двома терапевтичними групами стосовно випадків серйозної кровотечі (18/831 пацієнт у групі фондапаринуксу і 19/842 пацієнти у групі еноксапарину; p=1).

Отже, застосування фондапаринуксу в дозі 2,5 мг 1 раз на добу (першу дозу приймали після операції) продемонструвало статистично значущу перевагу у профілактиці ВТЯ порівняно з прийомом еноксапарину в дозі 40 мг 1 раз на добу (першу дозу приймали до операції) при зіставному профілі безпеки.

У ході чотирьох наведених вище досліджень (PENTHIFRA, PENTAMAKS, EPHEUS, PENTATHLON 2000) було встановлено перевагу фондапаринуксу над НМГ, які раніше тривалий час застосовували для стандартної профілактики ВТЯ. Для підбиття підсумків отриманих результатів оцінки застосування ефективності та безпеки фондапаринуксу експертний комітет здійснив метааналіз цих досліджень.

У зв'язку з тим що у зазначених дослідженнях застосовували ідентичні параметри ефективності й безпеки, вони були цілком придатні для проведення метааналізу.

Діагноз ТГВ ґрунтувався на результатах обов'язкової висхідної білатеральної венографії; при цьому всі венограми переглядали члени центрального незалежного комітету, яким було невідомо, яке лікування призначили пацієнтам.

Загалом у метааналізі брали участь 7344 пацієнти із 375 дослідних центрів усього світу. В аналізі ефективності були включені всі пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу й мали адекватну оцінку ВТЯ протягом 11 днів. В аналізі безпеки були включені хворі, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу.

Первинна кінцева точка ефективності

Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ і/або легенева емболія), що виникли протягом 11 днів.

Первинна кінцева точка безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, внутрішньочерепна, інтраспінальна кровотеча або будь-яка інша кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥2).

Кінцеві точки оцінки ефективності

Загальна частота виникнення ВТЯ протягом 11 днів була нижчою на тлі застосування фондапаринуксу порівняно з прийомом еноксапарину (182/2682 пацієнти, або 6,8%, і 371/2703 пацієнти, або 13,7%), загальне зниження шансів становило 55,2% (95% довірчий інтервал, ДІ, 45,8; 63,1; p<0,001).

Кінцеві точки оцінки безпеки

Протягом 11 днів було зареєстровано 96 (2,7%) підтверджених випадків серйозної кровотечі серед 3616 пацієнтів, які приймали фондапаринукс, і 63 випадки (1,7%) серед 3621 пацієнта,

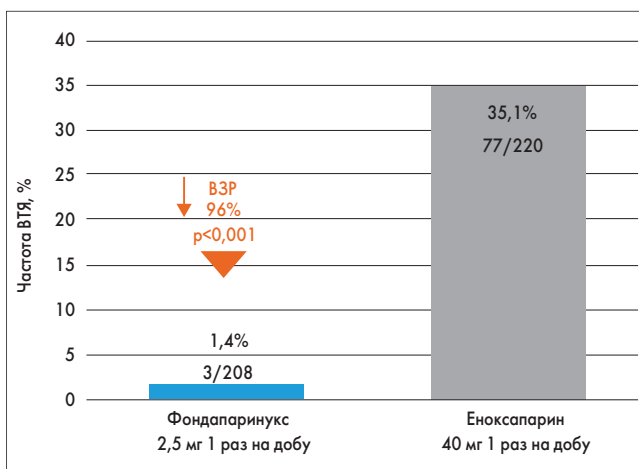


Рис. 5. Первинний критерій ефективності – ВТЕ між 6-м і 32-м днями

які отримували еноксапарин (p=0,008). Кількість клінічно значущих випадків кровотечі (смертельна кровотеча, несмертельна кровотеча в життєво важливому органі або кровотеча, що потребує повторної операції) в обох групах не відрізнялася.

За підсумками метааналізу, проведеного Терпі і співавт., були встановлені стабільні результати (довірчі інтервали частково збігаються) у чотирьох дослідженнях за участю ортопедичних пацієнтів високого ризику. Що стосується ризику розвитку ВТЯ, то на тлі застосування фондапаринуксу (2,5 мг 1 раз на добу, перша доза – після операції) досягнуте загальне зниження ризику перевищує 50% порівняно з прийомом еноксапарину (40 мг 1 раз на добу, перша доза – до операції або 30 мг на добу, перша доза – після операції), а ризик значущої кровотечі був схожим в обох групах. Перевага застосування фондапаринуксу була очевидною в пацієнтів, які перенесли серйозну ортопедичну операцію, незалежно від типу операції та характеристик пацієнта.

Незважаючи на те що в пацієнтів, які перенесли операцію, пов'язану з переломом стегна, залишається високий ризик розвитку ВТЯ, дані щодо можливої користі від застосування тривалої профілактики у таких пацієнтів відсутні.

У дослідженні PENTHIFRA PLUS вивчали доцільність тривалої профілактики ВТЕ при отриманні фондапаринуксу після операцій, пов'язаних із переломом стегна. Це було багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження із залученням 656 пацієнтів, яким було заплановано операцію, пов'язану з переломом проксимального відділу стегнової кістки. Із них 428 пацієнтів (65,2%) відповідали критеріям для аналізу ефективності.

Спершу всі пацієнти застосовували фондапаринукс у дозі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу (перша доза – через 6±2 год після операції) протягом 6-8 днів; тоді пацієнти були рандомізовані у групи отримання фондапаринуксу (2,5 мг підшкірно 1 раз на добу) або плацебо протягом іще 19-23 днів. Загальна тривалість лікування становила 25-31 день.

Первинна кінцева точка оцінки ефективності

Випадки ВТЯ, що включали ТГВ, ТЕЛА або обидва ці захворювання. Усім пацієнтам із ТГВ було виконано білатеральну венографію через 25-32 дні після операції.

Первинна кінцева точка оцінки безпеки

Серйозна кровотеча (смертельна кровотеча; заочеревинна, внутрішньочерепна, інтраспінальна кровотеча або кровотеча в життєво важливому органі; кровотеча, що потребує повторної операції; будь-яка кровотеча з індексом кровоточивості ≥2).

Кінцеві точки оцінки ефективності

На тлі застосування фондапаринуксу частота виникнення ВТЯ зменшилася із 35,0% (77/220 пацієнтів) до 1,4% (3/208 пацієнтів) порівняно з плацебо (первинна кінцева точка). ВЗР становило 96% (p<0,001) (рис. 5).

Частота розвитку проксимального ТГВ була значно нижчою при застосуванні фондапаринуксу порівняно з плацебо (0,9 і 15,8% відповідно; p<0,001).

Частота виникнення симптоматичних, отже, клінічно значущих ВТЯ була значно нижчою у пацієнтів, які приймали фондапаринукс, аніж у тих, хто отримував плацебо (0,3 і 2,7% відповідно; p=0,02). У групі плацебо у трьох пацієнтів (0,9%) було зареєстровано симптоматичну ТЕЛА (у тому числі один смертельний випадок), у групі фондапаринуксу не було зареєстровано жодного такого випадку.

Кінцеві точки оцінки безпеки

Незважаючи на те що у групі фондапаринуксу спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків серйозної кровотечі порівняно з групою плацебо (p=0,06), не було виявлено різниці між групами стосовно частоти виникнення клінічно значущих випадків кровотечі (смертельної кровотечі, кровотечі, що потребувала повторної операції, або кровотечі в життєво важливому органі). Причиною виявленої тенденції були випадки розвитку кровотечі в операційному полі з індексом кровоточивості ≥2.

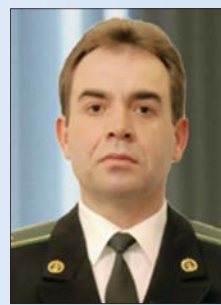
Як було зазначено вище, спершу пацієнти обох груп отримували фондапаринукс упродовж 6-8 днів. Надалі при тривалому застосуванні фондапаринуксу в дозі 2,5 мг 1 раз на добу протягом наступних 19-23 днів було виявлено статистично значущу перевагу у профілактиці ВТЯ порівняно з плацебо, про що свідчить виражене зниження ВЗР – 96%.

Отже, тривалий прийом фондапаринуксу забезпечує досягнення вищої ефективності порівняно з плацебо, зберігаючи при цьому сприятливий профіль безпеки і не підвищуючи ризику виникнення клінічно значущої кровотечі.

Підготував В'ячеслав Килимчук

UA-FON-0118-0038

Коментар експерта



Про практичні аспекти застосування тромбопрофілактики в пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю розповів **начальник травматологічного відділення клініки ушкоджень Головного військового медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України, полковник медичної служби Сергій Антонович Цвіна.**

— Пацієнти, які перенесли ортопедичне втручання, належать до групи високого ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень. Це пов'язано з тим, що у цієї категорії хворих часто задіяні всі компоненти патогенезу ВТЕ (тріади Вірхова) — пошкодження судинної стінки під час хірургічного втручання, застій крові у магістральних венах нижніх кінцівок унаслідок тривалої іммобілізації, посилення прокоагулянтних властивостей крові у результаті потрапляння з ушкоджених тканин у судинне русло значної кількості тканинного тромбoplastину й активованого фібринстабілізуючого фактора.

Так, за відсутності профілактичних заходів ризик ВТЕ при тотальному ендопротезуванні кульшового та колінного суглобів, переломах довгих кісток, вогнепальних переломах великих кісток перевищує 70%, а при пошкодженнях хребта й політравмі досягає 90%. Отже, таким пацієнтам життєво необхідно проводити адекватну профілактику венозних тромбозів. Ще одним важливим моментом є тривалість тромбопрофілактики. У перерахованих категорій пацієнтів вона має становити не менш ніж 20 днів, оскільки протягом зазначеного часу ризик розвитку ВТЕ усе ще залишається високим.

Більш ефективним вважається поєднання механічних і фармакологічних методів тромбопрофілактики. Механічна тромбопрофілактика охоплює такі заходи, як рання активізація пацієнта, еластичне бинтування нижніх кінцівок, застосування еластичних панчіх, інтермітуюча пневматична компресія.

Традиційно для фармакологічної післяопераційної тромбопрофілактики використовують низькомолекулярні гепарини або нефракціонований гепарин. Проте останнім часом нефракціонований гепарин з цією метою застосовують рідко у зв'язку зі значними практичними труднощами, що виникають під час його використання. Серед них, зокрема, — варіабельність антикоагулянтного ефекту, що зумовлює необхідність частого моніторингу значень активованого часткового тромбoplastинового часу. Загальним недоліком усіх гепаринів є ризик розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії, пов'язаної із синтезом специфічних антитіл до комплексу гепарин/тромбоцитарний фактор 4.

Небезпека цього стану полягає у виникненні тромбозів (як артеріальних, так і венозних) або некрозів шкіри внаслідок тромбозів мікроциркуляторного русла. Тромбози, що виникають на тлі гепариніндукованої тромбоцитопенії, пов'язані з активацією тромбоцитів циркулюючими у крові антитілами антитіл до комплексу гепарин/тромбоцитарний фактор 4, розташованого на мембрані тромбоцитів.

Тому останнім часом ортопеди-травматологи віддають перевагу новим і більш безпечним антикоагулянтам. Перший синтетичний селективний інгібітор активованого Х-фактора фондапаринукс не впливає на тромбоцити й не викликає гепариніндукованої тромбоцитопенії.

Фондапаринукс не впливає на результати звичайних коагуляційних тестів, а його призначення не потребує рутинного лабораторного моніторингу показників згортання крові. Тому антикоагулянтну терапію фондапаринуксом можна успішно продовжити в амбулаторних умовах після виписки пацієнта зі стаціонару. Це сприятиме скороченню термінів госпіталізації пацієнтів і зниженню витрат вітчизняної системи охорони здоров'я.

Редакція та автор статті можуть не поділяти точку зору автора коментаря.

АНТИСЕПТИК

для зовнішнього
та внутрішньо-
порожнинного
застосування



- перитонітів;
- плевритів;
- гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та черевної порожнини;
- інфекцій сечостатевої системи;
- бактеріальних та грибкових захворювань шкіри.

[illegible]

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



О.Ю. Іоффе, д. мед. н., професор, Т.В. Тарасюк, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Доцільність застосування Декасану при санації черевної порожнини у хворих із розповсюдженим гнійним перитонітом



О.Ю. Іоффе



Т.В. Тарасюк

Інтенсивність і вид інтраабдомінального інфекційного забруднення при поширеному гнійному перитоніті суттєво впливають на ефективність лікування пацієнтів. Адекватність та своєчасність проведеного хірургічного втручання є вирішальними в перебігу захворювання. Метою дослідження було вивчення доцільності застосування декаметоксину як розчину для санації черевної порожнини (ЧП) у хворих із гнійним перитонітом.

У дослідженні проведено аналіз результатів лікування 50 хворих із поширеним гнійним перитонітом, спричиненим різними видами гострої абдомінальної патології. У 58% випадків основним фактором розвитку перитоніту була перфорація порожнистого органа. Усім хворим проводили бактеріологічне дослідження ексудату з ЧП на наявність мікроорганізмів та їх чутливість до антибіотиків. З метою санації ЧП використовували розчини антисептиків — декаметоксину та октенідину дигідрохлориду. Під час бактеріологічного дослідження ексудату, отриманого інтраопераційно при первинному оперативному втручанні, у 24% випадків було виявлено ріст бактеріальної флори. Застосування декаметоксину та октенідину дигідрохлориду як антисептиків під час виконання санації ЧП продемонстрували ефективну елімінацію збудника й статистично зіставні показники післяопераційного ліжко-дня ($p < 0,05$).

Інтраабдомінальна інфекція усе ще залишається однією з головних проблем загальної хірургії. [4] Аналіз літературних джерел і результати власних клінічних спостережень підтверджують актуальність твердження, що перитоніт та внутрішньочеревна інфекція не є синонімами. В ранні терміни виконання оперативного втручання при перфоративній виразки шлунка, дванадцятипалої кишки ми спостерігаємо стерильне запалення очеревини, тобто розповсюджений перитоніт, викликаний хімічними чинниками. На відміну від цього, внутрішньочеревна інфекція (intraabdominal infection) означає запалення очеревини, спричинене мікроорганізмами. Оскільки в клінічній практиці переважна більшість випадків перитоніту є бактеріальним, ці два терміни використовують взаємозамінно [2]. Внутрішньочеревна інфекція охоплює всі форми бактеріального перитоніту, внутрішньочеревних абсцесів та інфекцій внутрішньочеревних органів [4].

Існує декілька класифікаційних систем для перитоніту та внутрішньочеревних інфекцій відповідно. Проте ані феноменологічні

класифікації, ані класифікаційні системи щодо етіології бактеріального забруднення не є вирішальними для клінічного перебігу цього захворювання. Крім того, більшість досліджень, що стосуються перитоніту або внутрішньочеревних інфекцій, погано порівнюються через те, що критерії включення суттєво різняться. Отже, справжню поширеність бактеріального перитоніту складно оцінити. Що стосується його етіології, то перфорація порожнистого органа є основною причиною розвитку післяопераційного перитоніту, ішемічного ураження стінки кишечника, інфекції внутрішньочеревних органів і транслокації в небактеріальний перитоніт. До основних предикторів результатів лікування не відноситься анатомічне походження бактеріального забруднення й мікробіологічних знахідок [4].

Патогенез внутрішньоабдомінальних інфекцій визначається бактеріальними факторами, які впливають на перехід від забруднення до інфекції. Бактеріальні агенти призводять до майже рівномірної реакції запалення, яка викликається відповіддю на них мезотеліальних клітин і черевних мезотеліальних макрофагів, а також включає плазматичні системи, ендотеліальні клітини, поза- та внутрішньосудинні лейкоцити. Місцевими наслідками такої активації є трансміграція гранулоцитів з очеревини на поверхню й розширення перитонеальних кровоносних судин, що призводить до підвищення проникності та набряку очеревини, утворення насиченого білками перитонеального ексудату [4].

Уперше дані про хірургічне лікування перитоніту з'явилися в XIX столітті (Mikulicz, 1889; Kronlein, 1885; Korte, 1892). М. Кіршнеру в 1926 році одному з перших вдалося знизити рівень смертності від перитоніту з 80-100 до 60% завдяки впровадженню хірургічного лікування. Однак на той час існували упередження, що осушення ЧП при перитоніті «фізично та фізіологічно неможливе» (Yates, 1905). З 1926 року смертність від перитоніту зменшилася в середньому на 30-40% завдяки

впровадженню нових оперативних методик, застосуванню антибіотиків та проведенню інтенсивної терапії у цієї категорії хворих. Збудники, які зазвичай виявляються при бактеріальному перитоніті, є грамнегативними (наприклад, *E. coli*) та анаеробами (наприклад, *Bacteroides fragilis*) [1]. Однак визначити чіткий спектр мікрофлори, яка є чинником розвитку розповсюдженого перитоніту, доволі складно. Це зумовлено широкою варіацією патології, що є первинним джерелом розвитку запального деструктивного процесу в ЧП, а також часом виконання оперативного втручання від моменту початку захворювання та діагностичними можливостями бактеріологічної лабораторії, у якій вивчається отриманий інтраопераційно з ЧП ексудат.

При подальшому розвитку перитоніту може бути виявлений більш широкий спектр патогенних мікроорганізмів (наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*). Протимікробна резистентність бактеріальної флори, отриманої інтраопераційно, здатна визначати тяжкість післяопераційної інфекції та ускладнень [1].

Наразі погляди фахівців щодо впливу виду патогенів на результат лікування змінилися, порівняно з початком 80-х років минулого століття. Сьогодні відомо, що імунна відповідь, спричинена вторгненням патогенів, є вирішальним елементом для досягнення позитивного результату лікування інтраабдомінальної інфекції. У випадках, коли запальна реакція стає погано контрольованою, провокуючи розвиток поліорганної недостатності, операція вже не здатна обмежити імунну відповідь. Це свідчить про необхідність своєчасного виконання оперативного втручання та санації черевної порожнини у разі підозри на перитоніт [1].

Хірургія залишається наріжним каменем лікування перитоніту. Під час виконання будь-якого виду операції при розповсюдженному перитоніті має бути обов'язково дотримано два основних принципи лікування внутрішньочеревних інфекцій:

- ранній та остаточний контроль джерела інфекції;

- елімінація бактеріального забруднення й токсинів із ЧП [3].

Прогностичними чинниками ефективного лікування розповсюдженого перитоніту є передопераційний стан хворого, своєчасність та адекватність хірургічної санації джерела інфекції і відповідь на лікування [4].

В умовах поширеного гнійного перитоніту техніка «відкритого» ведення рани з повторними програмованими санаціями ЧП є надзвичайно ефективною [3]. Інтраопераційний лаваж ЧП — традиційний етап оперативного втручання у хворих на розповсюджений перитоніт у сучасній хірургічній практиці, однак він поки що не продемонстрував суттєвого зниження показників клінічної летальності [1]. Показаннями до здійснення планового повторного лаважу ЧП є неможливість досягти адекватного контролю над джерелом інфекції при первинному оперативному втручанні, дифузний каловий перитоніт, нестабільність гемодинамічних показників та внутрішньочеревна гіпертензія. Велика кількість повторних програмованих санацій ЧП може бути пов'язана із суттєвим зростанням ризику післяопераційних ускладнень, у тому числі за рахунок гіперактивації імунної запальної реакції, розвитку порушень електролітного обміну, гіпотонії. Саме тому важливо визначити оптимальну частоту та кількість санаційних релапаротомій, ураховуючи ризик продовження некротичного та інфекційного процесу в ЧП [3].

Результати представлених у літературі досліджень щодо ефективності, специфічних показань та особливостей виконання програмованих санацій ЧП у хворих із розповсюдженим перитонітом є недостатньо конкретними або ж містять статистично незіставну вибірку цих пацієнтів [3].

Немає абсолютної достовірності того, що додавання антибіотиків до інтраопераційного лаважу збільшує виживання хворих (клас доказів В і С) [1]. Саме тому вибір розчину для санації, а також його ефективність у процесі елімінації бактеріального збудника з ЧП відіграють

Продовження на стор. 22.

Доцільність застосування Декасану при санації черевної порожнини у хворих із розповсюдженим гнійним перитонітом

Продовження. Початок на стор. 21.

важливу роль у досягненні позитивних результатів лікування та зменшенні відсотка необхідності виконання інтраабдомінального лаважу.

Метою дослідження було вивчення доцільності застосування декаметоксину як розчину для санації ЧП у хворих на розповсюджений гнійний перитоніт.

Матеріали і методи

У клініці кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Міської клінічної лікарні м. Києва у період із січня 2015 по лютий 2018 року перебувало на лікуванні 50 хворих із розповсюдженим гнійним перитонітом. Середній вік пацієнтів становив $64 \pm 12,5$ року (чоловіків – 34, жінок – 16). Усім хворим проводили оперативне втручання в ургентному порядку. Об'єм оперативного втручання залежав від типу виявленої нозології, що спричинила розвиток розповсюдженого гнійного перитоніту. Хворим були виконані такі основні етапи: лапаротомія, ревізія ЧП, інтраопераційний лаваж і дренажування ЧП. Усім пацієнтам проводили бактеріологічне дослідження ексудату з ЧП на наявність мікроорганізмів та їх чутливість

до антибіотиків. З метою санації ЧП використовували розчини антисептиків – декаметоксину (препарат Декасан, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) та октенідину дигідрохлорид (препарат Октенісепт, «Шюльке і Майр ГмбХ», Німеччина). Також хворим проводили парентеральну антибактеріальну терапію. Вибір антибактеріального препарату залежав від «поверху» локалізації джерела інфекції в ЧП, виду первинної патології, а також чутливості виявленої бактеріальної мікрофлори. Перевагу віддавали препаратам групи карбапенемів.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica 10.0» та «Microsoft Office Excel 2010».

Результати та їхнє обговорення

Під час аналізу результатів дослідження було встановлено, що в усіх хворих перитоніт був спричинений деструктивним процесом органів ЧП. У таблиці 1 представлено спектр розвитку розповсюдженого гнійного перитоніту.

З таблиці 1 видно, що у 58% випадків основним фактором розвитку перитоніту була перфорація порожнистого органа. При цьому в 54% випадків спостерігався патологічний деструктивний процес різних відділів товстої кишки. З огляду на дані літератури,

саме транслокація мікрофлори товстої кишки стає провідним фактором у розвитку розповсюдженого гнійного перитоніту [2].

Пацієнти були розподілені на дві групи, зіставні за типом нозології та її структурою ($p < 0,05$). У дослідній групі ($n=24$) санацію порожнини виконували розчином декаметоксину об'ємом 1000 мл з експозицією 10 хв. У контрольній групі ($n=26$) лаваж ЧП здійснювали розчином октенідину дигідрохлориду, розведеним у теплому ізотонічному 0,9% розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:4 загальним об'ємом 1000 мл.

Варіабельність патології, що спричинила розвиток розповсюдженого перитоніту, а також різні терміни діагностики патології й проведення оперативного втручання не дають змоги провести кореляцію між інтраопераційною картиною та особливостями перебігу захворювання ($p < 0,05$). З огляду на вищезазначене, було вирішено проаналізувати тип і ступінь бактеріального забруднення ексудату з ЧП. Під час бактеріологічного дослідження ексудату, отриманого інтраопераційно при первинному оперативному втручанні, у 38 (76%) випадках не було виявлено росту бактеріальної флори. У 12 (24%) випадках встановлено ріст колоній патогенних мікроорганізмів, перелік яких представлений у таблиці 2.

Під час аналізу даних, наведених у таблиці 2, встановлено, що в більшості випадків (92%) бактеріальне забруднення ЧП представлено мікрофлорою товстого кишечника. Виявлені мікроорганізми входили до спектра антимікробної активності декаметоксину та октенідину дигідрохлориду.

У 8 (16%) випадках виникла необхідність у проведенні програмованих санацій ЧП. При цьому спостерігалось зіставне співвідношення в групах – 4 (16,6%) випадки в дослідній і 4 (15,3%) випадки в контрольній ($p < 0,05$). Усі ці хворі ввійшли до групи, у яких при первинному оперативному втручанні в ексудаті виявлено ріст патогенної мікрофлори, представленої в таблиці 2. У контрольній та дослідній групах повторну санацію ЧП виконували за допомогою розчину антисептика відповідно до обраної групи. У 3 (6%) випадках клінічний перебіг захворювання потребував проведення повторного інтраопераційного лаважу розчинами антисептиків через 48 год. В усіх 8 випадках контрольної та дослідної груп під час повторних санацій ЧП у наявному ексудаті ріст бактеріальної флори не виявлено. Це може свідчити про адекватність ліквідації джерела інфекції при первинному

оперативному втручанні та перевагу реактивних запальних змін очеревини в патогенезі розвитку продовженого перитоніту.

При порівнянні тривалості перебування в стаціонарі у післяопераційному періоді статистично значущої різниці в контрольній та дослідній групах не виявлено ($p < 0,05$). Утім, варіабельність видів патології, що спричинила розвиток розповсюдженого гнійного перитоніту, віку, наявності супутніх соматичних захворювань та обмежена кількість спостережень не дають змогу провести статистично достовірну кореляцію показників відповідно до післяопераційного ліжко-дня.

Отже, аналізуючи вищенаведені результати дослідження, необхідно звернути увагу на те, що вивчати особливості лікування розповсюдженого гнійного перитоніту надзвичайно складно. Це зумовлено широким спектром патологій, які спричиняють бактеріальне забруднення ЧП. При цьому лабораторне підтвердження бактеріального компонента й чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів мають бути пріоритетними у визначенні обсягу подальшої консервативної терапії. Застосування антисептиків при виконанні інтраабдомінального лаважу дозволяє ліквідувати мікробну контамінацію перитонеального ексудату. Однак варіабельність призначеної антибактеріальної терапії обмежує достовірність результатів дослідження й першочергове значення в елімінації бактеріальних патогенів.

Застосування декаметоксину та октенідину дигідрохлориду як антисептиків під час виконання санації ЧП продемонструвало ефективну елімінацію збудника й статистично зіставні показники післяопераційного ліжко-дня. Тому доцільним є вивчення економічної ефективності використання різних видів антисептиків, у тому числі декаметоксину, при наданні медичної допомоги хворим із розлитим гнійним перитонітом.

Висновок

Застосування декаметоксину – антисептика з числа четвертинних амонієвих сполук – під час виконання санації черевної порожнини дає змогу ефективно ліквідувати бактеріальне забруднення інтраабдомінального ексудату при лікуванні хворих на розповсюджений гнійний перитоніт.

Література

- Holzheimer R.G., Mannick J.A. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6950/>.
- Schein M. Peritonitis: Contamination and Infection – Principles of Treatment. In: Schein's Common Sense Emergency Abdominal Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
- Ruben Peralta. Surgical Approach to Peritonitis and Abdominal Sepsis. <https://emedicine.medscape.com/article/1952823-overview> (Publication date: Jul 21, 2017).
- Farthmann E.H., Schoffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). Infection (1998) 26: 329. September 1998, Volume 26, Issue 5, p. 329-334; <https://doi.org/10.1007/BF02962266>.

П.П. Зинич, к. мед. н., А.В. Омельчук, к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев;
А.В. Печиборщ, Центральный клинический госпиталь Государственной пограничной службы Украины, г. Киев;
Е.В. Черныш, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника

Проведение сложных синхронных операций – одно из направлений развития современной хирургии и повышения ее эффективности и экономичности. В данной статье описан сложный клинический случай успешного одномоментного хирургического лечения фолликулярной карциномы (ФК) щитовидной железы (ЩЖ) и ее метастазов в шейном отделе позвоночника, приведших к компрессии спинного мозга.



П.П. Зинич

Одной из проблем современной клинической медицины является рост заболеваемости раком ЩЖ (РЩЖ). Последний устанавливается в 7-15% случаев выявленных новообразований ЩЖ (S. Guth, 2009; L. Santacrose, 2016). Следует отметить, что благодаря более совершенному скринингу, ранней диагностике, а также инновационным методам лечения данной патологии показатели смертности от этого заболевания в последние десятилетия существенно снизились. Например, в 2010 г. скорректированная по возрасту смертность в расчете на 100 тыс. человек в год составила в среднем 0,1% (0,5-1,5% у мужчин и 1,5% у женщин) против 20-30% в 70-80-е гг. XX века (N. Howlader, 2011).

По данным крупного европейского популяционного исследования EUROCARE-5 (2017), в ходе которого проанализировано 86690 случаев заболевания РЩЖ в 29 странах за период 2000-2007 гг., показатель 5-летней выживаемости после лечения составил в среднем 88% у женщин и 81% у мужчин. Кроме того, у лиц женского пола отмечено снижение данного показателя с возрастом (с 95% в возрасте 15-54 лет до 57% у пациентов старше 75 лет). 10-летняя выживаемость составила 89% у женщин и 79% у мужчин (L. Dal Maso, 2017).

Высокодифференцированный РЩЖ (ВДРЩЖ) представлен папиллярной и фолликулярной карциномами. ВДРЩЖ составляет подавляющее большинство (>90%) всех видов РЩЖ. При этом диагноз «папиллярная карцинома» (ПК) устанавливается в 75-85% случаев, ФК – в 17-20% (B. Haugen, 2016). Последние представляют собой инкапсулированные опухоли, которые по степени выраженности инвазивных свойств подразделяются на минимально инвазивные и широко инвазивные. При этом микроскопический рисунок трансформированных клеток напоминает нормальную структуру, что затрудняет их диагностику.

Особенностью ФК (в отличие от ПК) является более медленный рост. Метастазирование, возникшее в результате ангиоинвазии и гематогенного распространения, обуславливает более агрессивное течение ФК и происходит преимущественно в легкие, костную ткань, головной мозг, мочевой пузырь и кожу. Поражение лимфоузлов при ФК встречается реже, чем при ПК (в менее чем 10% случаев).

Клиническая картина и ФК, и ПК на ранних этапах характеризуется отсутствием каких-либо симптомов. Однако со временем пациентов может беспокоить постоянный кашель, осиплость, затруднения при дыхании или глотании, чувство сдавливания в области трахеи и пищевода. На момент установления

диагноза ФК у 10-15% пациентов уже имеются отдаленные метастазы в кости и легкие, которые нередко расцениваются как легочные или остеоартикулярные симптомы (например, спонтанные переломы). Признаков гипертиреоза или гипотиреоза, как правило, не наблюдается. ФК преимущественно встречается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, при этом женщины страдают этим недугом гораздо чаще. Прогноз относительно продолжительности жизни больных зависит от их возраста, у молодых пациентов прогноз более благоприятный, чем у лиц старше 45 лет.

Как известно, наиболее чувствительным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов остается их тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). В аспирационных образцах обнаруживают неоплазии фолликулярного типа, включающие различные формы доброкачественных узлов ЩЖ, ПК и фолликулярный вариант ПК (K. Pak, 2015). В дополнение к цитоморфологическим исследованиям, с целью улучшения дифференциальной диагностики ФК и незлокачественной аденомы, разрабатываются новые тесты, использующие современные биомолекулярные технологии. Так, для исследования белковых биомаркеров ФК была применена комбинация методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в фиксированных формалином парафинизированных образцах ткани. Это дало возможность выявить 14 потенциальных биомаркеров, два из которых (SUCLG2 и ETVF) в значительной степени ассоциировались с результатами иммуногистохимического окрашивания. Обладая 75% чувствительностью и 80% специфичностью, они позволяли отличить ФК от фолликулярной аденомы (ФА) при помощи специфических расчетов, основанных на интенсивности окрашивания (X. Lai, 2017). Однако диагноз ФК может быть поставлен только при окончательном патогистологическом исследовании удаленного узла по признаку наличия транскапсулярной и/или васкулярной инвазии. Степень инвазивности определяется на основании гистологического исследования множественных срезов, а также с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов, позволяющих четко выделять сосудистую стенку (Т.И. Богданова, 2000; С.И. Матяшук, 2004; 2005).

Следует отметить, что в высокодифференцированных папиллярных и фолликулярных раковых опухолях обнаружено несколько специфических молекулярных мутаций, которые, по видимому, связаны с более агрессивным поведением опухоли. Изучение дифференциального профиля экспрессии генов агрессивных и неагрессивных ФК позволило выявить 94 гена,

отличающие ФК от ФА (включая RbV и SKS2), и 4 гена, которые различаются при агрессивных и неагрессивных ФК (NID2, TM7SF2, TRIM2 и GLTSCR2) (M. Williams, 2011; M. Eszlinger, 2017).

Хирургическое вмешательство (тотальная или частичная тиреоидэктомия) является безальтернативным первичным методом лечения ВДРЩЖ. Тотальная тиреоидэктомия рекомендована в случаях выявления в ходе операции высокоинвазивных форм ВДРЩЖ или метастазирования. Гемитиреоидэктомия может быть применена при наличии монофокального ВДРЩЖ, диагностированного в процессе послеоперационной гистологии, при условии, что опухоль инкапсулирована, имеет небольшие размеры и подтвержден благоприятный гистологический тип (Guideline NCCN2016; B. Haugen, 2016; R. Carlson, 2014; F. Pacini, 2012; G. Francis, 2015; R. Paschke, 2017; P. Perros, 2014; R. Carlson, 2014).

После тиреоидэктомии у пациентов групп высокого, а иногда и среднего риска проводится терапия радиоактивными изотопами ¹³¹I (в дозе 100-300 mCi) с целью удаления (абляции) остаточных (ремнантных) клеток карциномы и возможных микроскопических очагов опухоли. Эффективность радиойодной терапии определяется средней дозой облучения неопластических очагов, а также радиочувствительностью опухолевой ткани. Установлено, что радиочувствительность выше у более молодых пациентов с небольшими метастазами ВДРЩЖ и низким поглощением ¹⁸FDG (M. Schlumberger, 2007). Сегодня методом выбора для подготовки к проведению радиойодной абляции является введение рекомбинантного человеческого тиреотропин-альфа (рчТТГ) на фоне продолжения терапии левотироксином (F. Pacini, 2013; D. Xu, 2016; R. Tuttle, 2010). Исследования показали, что терапия с использованием радиоактивного йода в комплексе с рчТТГ сопоставима по эффективности с методом отмены тиреоидных гормонов, однако лучше переносится пациентами, что отражается на показателях качества их жизни (П.П. Зинич, 2016).

Отдаленные метастазы – наиболее частая причина смерти от РЩЖ. В исследовании D. Hirsch и соавт. (2017) из 138 пациентов с ВДРЩЖ (66,7% больных ПК и 13,8% – ФК) 55,1% имели удаленные метастазы (в легкие – 85,6%, костную ткань – 39,9%, мозг – 5,8% и печень – 3,6%). После комбинированного лечения – тотальной тиреоидэктомии с последующей радиойодной терапией – в течение 8,2 года наблюдения зафиксировано излечение у 24,6%, улучшение/стабилизация процесса – у 31,6%, прогрессирование заболевания – у 43,4% пациентов.

Улучшение показателей общей выживаемости и замедление прогрессирования заболевания ассоциировалось с более молодым возрастом, наличием метастазов только в легкие и высокой радиойодной avidностью последних (D. Hirsch, 2017).

При подтвержденном диагнозе ВДРЩЖ прогноз с точки зрения 20-летней выживаемости составляет 96-98%, при наличии отдаленных метастазов последняя сокращается до 10 лет. Частота возникновения отдаленных метастазов при первичном диагнозе ФК колеблется от 1 до 9%, из них метастазы в костную ткань составляют всего 2-3% (E. Sampson, 2007). Вариант развития одиночных метастазов позвоночника, сопровождаемых компрессией спинного мозга, в мировой научной литературе рассматривается как чрезвычайно редкий (<10 случаев). Так, описаны 2 случая вертебрального метастатического процесса с иммунофенотипом, характерным для ФК ЩЖ у 39-летнего мужчины с литическим поражением поясничных позвонков и 35-летней женщины с поражениями грудных позвонков. Впоследствии у обоих пациентов выявлены одиночные узлы в области ЩЖ. После проведения местной лучевой терапии у больных отмечено значительное симптоматическое улучшение (N. Sharma, 2017). Опубликован также случай малоинвазивной ФК с агрессивным течением – вторичным поражением позвоночника с последующей компрессией спинного мозга, что, в свою очередь, спровоцировало прогрессирующую боль в спине (M. Alvarado, 2014). В литературе освещена редкая клиническая ситуация – метастазирование ФК в верхнюю конечность, что вызывало у пациента сильную боль и изначально было расценено как патологический перелом (D. Kim, 2012; W. Yang, 2017). Таким образом, при установлении причин хронического остеоартропатического болевого синдрома следует учитывать вероятность наличия метастатической карциномы ЩЖ.

Предпочтительными методами лечения метастазов являются: хирургическое удаление локорегионального образования, терапия ¹³¹I (при радиочувствительных формах), внешняя лучевая терапия, а также термическая абляция, супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов и системная терапия ингибиторами киназы (B. Haugen, 2016). Мультикиназные ингибиторы MAP-киназы способны ингибировать пролиферацию клеток ВДРЩЖ, уменьшать метастазирование, а также регулировать механизмы, защищающие опухолевые клетки от апоптоза. Эффективность этих препаратов (сорафениб,

Продолжение на стр. 24.

П.П. Зинич, к. мед. н., А.В. Омельчук, к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев;
А.В. Печиборщ, Центральный клинический госпиталь Государственной пограничной службы Украины, г. Киев;
Е.В. Черныш, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника

Продолжение. Начало на стр. 23.

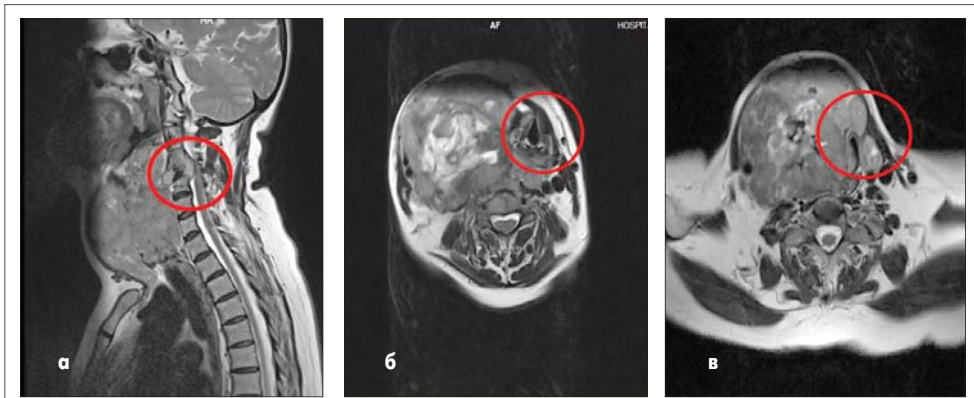


Рис. 1. МРТ головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. на догоспитализационном этапе (компрессия спинного мозга – а, гортани – б, трахеи – в)



Рис. 2. Пациентка Ш. на догоспитальном этапе

ленватиниб и др.), одобренных для лечения как папиллярного, так и фолликулярного ВДРЩЖ, подтверждена целой серией плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых показана способность указанных лекарственных средств увеличивать безрецидивную выживаемость пациентов с ВДРЩЖ, рефрактерным к радиойодной терапии.

В целом качество и продолжительность жизни пациентов с ВДРЩЖ во многом зависят от своевременной его диагностики и проведения адекватного лечения. При несоблюдении этих условий либо может развиваться неоперабельная опухоль ЩЖ, либо, из-за наличия отдаленных метастазов, возникает необходимость в проведении неоднократных хирургических вмешательств или сочетанных операций. Преимуществом последних является то, что они позволяют избавить пациента не только

от двух и более заболеваний, но и устранить риск повторных операций и связанных с ними возможных осложнений (А.В. Федоров, 2011). Приведем один из таких клинических случаев.

Клинический случай

Больная Ш., 61 год, поступила в нейрохирургическое отделение госпиталя Государственной пограничной службы Украины с жалобами на ощущение удушья, затруднения при глотании грубой пищи, ограниченную подвижность головы, невозможность открыть рот больше чем на 1,5-2,0 см, периодическую осиплость голоса, отсутствие движений и чувствительности в правых конечностях, нарушение мочеиспускания (по типу задержки), головную боль, сердцебиение.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 25 лет, когда впервые был установлен диагноз «узловой зоб». Пациентка не обращалась в больницу по месту жительства, соответственно, лечение не проводилось. За последний год пациентка отметила ухудшение общего состояния, а также значительное увеличение размеров ЩЖ. За месяц до госпитализации больная обратилась за помощью к мануальному терапевту. После проведенных манипуляций состояние ухудшилось: наступило постепенное исчезновение чувствительности в верхних, а затем и в нижних конечностях. За 7 дней до госпитализации подвижность и сила в конечностях с правой стороны стремительно начали снижаться, за сутки до госпитализации – исчезли. На фоне ухудшения неврологического состояния возникло нарушение мочеиспускания по типу острой задержки.

В медицинских профильных учреждениях по месту жительства больная была признана неоперабельной ввиду больших

размеров образования ЩЖ и тяжести состояния. Пациентка самостоятельно обратилась в консультативную поликлинику ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Результаты обследований на догоспитальном этапе

Ультразвуковое исследование ЩЖ: ЩЖ представлена конгломератом образований размером от 26 до 64 мм. Образования различной эхогенности, неоднородны по эхоструктуре. Регионарные лимфоузлы не визуализируются. Измерить достоверные объемы железы не представляется возможным. Трахея значительно смещена влево.

ТАПБ узлов ЩЖ: узел правой доли – 64 мм, узел левой доли – 26 мм, фолликулярная неоплазия (BSRTC: IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи и органов грудной полости: МРТ-признаки объемного образования мягких тканей шеи справа с распространением в средостение и выраженным дислокационным синдромом. Очаговое метастатическое поражение легких вторичного генеза, лимфаденопатия в/грудных лимфатических узлов. Объемное образование 3-го ребра слева, правой лопатки (mts). МРТ-признаки патологического перелома тела С4 позвонка с замещением его дополнительным мягкотканым образованием. Очаговое поражение шейного отдела позвоночника (С3, С5) вторичного генеза (mts). Компрессия дурального мешка, вещества спинного мозга на уровне С4 (сагитальный размер с/м канала на этом уровне 0,6 см) (рис. 1, а, б, в).

Объективный статус: общее состояние относительно удовлетворительное (рис. 2). Кожа и слизистые оболочки чистые, розовые, нормальной влажности. Частота сердечных сокращений – 80 уд./мин, артериальное давление 140/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений 18/мин. При аускультации дыхание чистое, везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: сознание ясное, оценка по Шкале комы Глазго 15 баллов. Больная адекватная, ориентирована. Черепные нервы: OD=OS, фотореакция живая, подвижная, содружественная. Имеет место экзофтальм. SpHnY в обе стороны, мелкий, в крайних отведениях. Глотание, фонация не нарушены. Бульбарных расстройств, признаков поражения ствола головного мозга не выявлено. Сухожильно-периостальные рефлексы D>S по гемитипу. Ахиллов рефлекс отсутствует справа. Брюшные рефлексы вялые. Отмечается парапарез, до 2 баллов. Гипестезия по гемитипу правосторонняя. Мышечный тонус резко снижен по гемитипу справа. Нарушение функции тазовых органов по типу острой задержки мочи – мочеиспускание периодическое, каплями, при сильных сокращениях мышц, выделение незначительные. Мочевыведение с помощью мочевого катетера. Биохимические, гормональные и общий анализы крови,

а также показатели мочи в пределах референтных значений.

Учитывая ухудшение общего состояния и неврологического статуса пациентки, было принято решение о проведении симультанной операции по жизненным показаниям. Впервые в Украине 26.06.2017 г. пациенту с ФК и отдаленными mts в шейный отдел позвоночника, выраженной компрессией спинного мозга была выполнена синхронная операция: тиреоидэктомия, корпорэктомия С3-С5, передний корпородез С3-С5.

Ход операции. Длилась операция 6 ч 55 мин, кровопотеря составила 2 л. Интубация выполнена назофарингеально вследствие невозможности провести таковую оротрахеально. Во время операции зафиксирован мультифокальный рост опухоли, высокая инвазивность опухолевого процесса в сосуды и окружающие ткани (рис. 3, а, б), метатромбы в магистральных сосудах. Учитывая наличие последних, v. jugularis interna с правой стороны была лигирована (рис. 3, в).

Далее проведена корпорэктомия С3-С5 и передний корпородез С3-С5 (рис. 4) с установлением телескопического импланта (рис. 5).

Из-за большой кровопотери принято решение третий этап операции отложить до стабилизации состояния пациентки.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Симптомов гипопаратиреоза не выявлено, паратгормон после операции в пределах референтных значений. Симптоматика повреждения возвратных нервов отсутствовала. Пациентка экстубирована

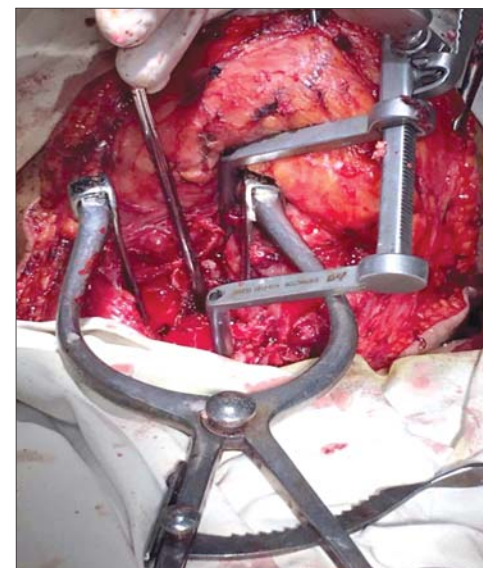


Рис. 4. Второй этап операции – корпорэктомия

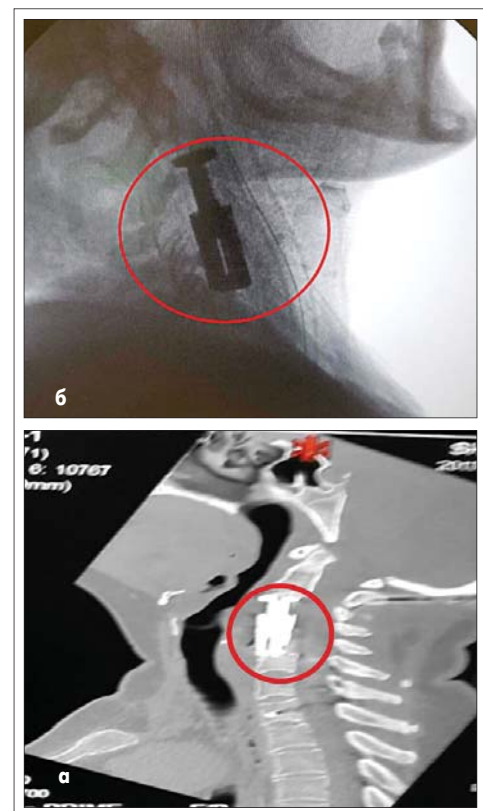


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления телескопического импланта

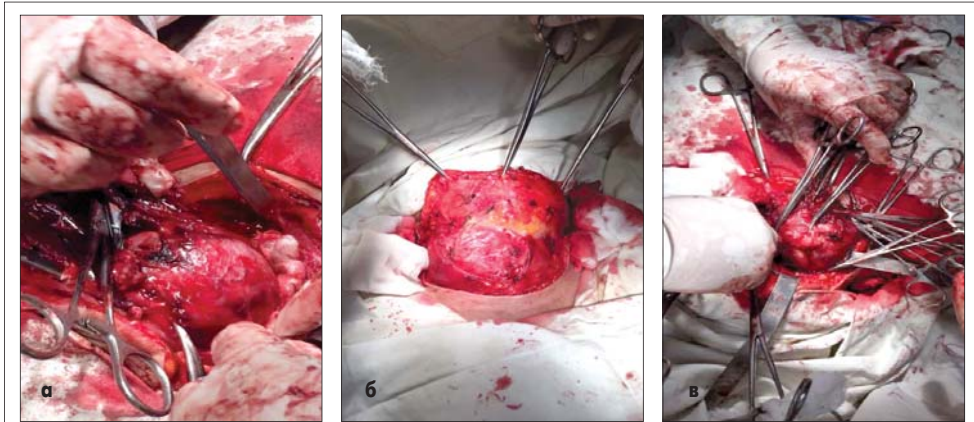


Рис. 3. Первый этап операции – тиреоидэктомия



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после окципитоспондилодеза

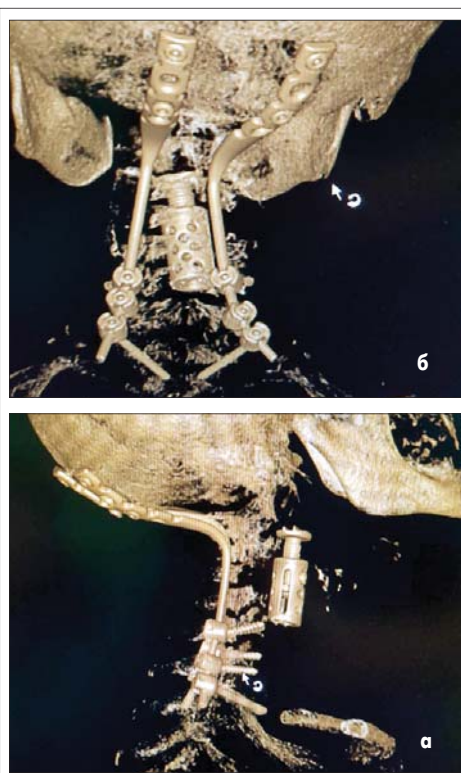


Рис. 7. Компьютерная томография головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления пластин

спустя 12 ч после окончания операции, активизирована в пределах отделения на 2-е сутки. Тогда же появились движения в кисти правой руки, на 4-е сутки наблюдалось восстановление двигательной активности в правом предплечье. На 6-е сутки больная смогла простоять 1 мин без посторонней помощи.

Патогистологическое заключение от 30.06.2017 г. — фолликулярный рак с тотальным поражением ЩЖ с множественной инвазией в сосуды. Метастазы ФК в позвонки с патологическим переломом.

07.07.2017 г. пациентке выполнен третий этап операции — окципитоспондилодез (затылочная кость — C6-C7-Th1) (рис. 6, 7).

Заключительный диагноз: фолликулярный рак ЩЖ pT4mN0M1 (шейные позвонки C3-C5) со смещением срединных структур и распространением в средостение, выраженным

компрессионным синдромом шеи, вторичное поражение 3-го ребра слева, правой лопатки, легких, лимфатических узлов средостения (mts). Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ): патологический перелом тела C4 позвонка с замещением его мягкотканного компонента, с резким сжатием спинного мозга. Правосторонний гемипарез, гемигипестезия, гемигипотония.

Пациентка выписана из нейрохирургического стационара на 22-е сутки после оперативного лечения в стабильном состоянии и с позитивной неврологической динамикой (рис. 8).



Рис. 8. Пациентка Ш. на этапе реабилитации



Рис. 9. Пациентка Ш. после проведенной радиойодтерапии

В позднем послеоперационном периоде больной проведен курс радиойодтерапии в дозе 7200 МБк ^{131}I . Состояние пациентки удовлетворительное, наблюдается полный регресс неврологической симптоматики (рис. 9). В качестве супрессивной заместительной терапии больная принимает L-тироксин Берлин Хеми в дозе 175 мкг/сут. Пациентка находится под динамическим наблюдением в поликлинике онкодиспансера по месту жительства и поликлинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Представленный клинический случай одновременно интересный и сложный в отношении выбора тактики лечения. С одной стороны — злокачественная опухоль больших размеров, множественные метастазы, с другой — тяжесть состояния пациентки, обусловленная вторичным поражением шейного отдела позвоночника с компрессией спинного

мозга и выраженной неврологической симптоматикой. Высокий риск оперативного вмешательства привел к отказу от хирургического лечения и признанию пациентки неоперабельной в эндокринологических и нейрохирургических стационарах, куда больная Ш. поначалу обращалась. Однако правильно выбранная тактика хирургического лечения и профессионализм хирургов и анестезиологов обеспечили успешное проведение операции по удалению опухоли и метастазов с хорошим клиническим результатом.

Освещение и подробный анализ таких достаточно редких клинических примеров призваны помочь принять правильное решение в аналогичных ситуациях и выработать тактику лечебно-диагностических мероприятий для врачей специализированных стационаров.

Список литературы находится в редакции.



НІМЕЦЬКО-УКРАЇНСЬКИЙ КОНГРЕС

ІНОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ГІНЕКОЛОГІЇ,
МАМОЛОГІЇ ТА ЕСТЕТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ

КОНФЕРЕНЦ ХОЛ
ТОРГОВО-ПРОМИСЛОВОЇ ПАЛАТИ
УКРАЇНИ

КИЇВ

26 квітня 2018



Gerald Gitch



Stefano Salvatore



Mikaela Bossart



Maria Dubow

Реєструйтесь на сайті gynestetic.org.ua
Оргкомітет +380 50 464 3831

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації. Генеральний партнер: Canon. Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я. Організатори: Національна академія медичних наук України, НМАПО імені П. Л. Шупика, LMT, Компанія LMT. Офіційний партнер: Medical School.

IX МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

VII МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

НММ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25-27 квітня
2018 року

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



КРАЇН	35	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників
✓ Науково-практичні заходи
✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

І.Г. Криворчук, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва; Ю.В. Давидова, А.Ю. Ліманська, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Геморой під час вагітності та у післяпологовому періоді: хірургічне або консервативне лікування

За даними різних авторів [1], у колопроктології геморой посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності, поширеність його наразі висока і становить 140-180 хворих на 1000 дорослого населення. У жінок геморой проявляється або ж загострюється переважно під час вагітності, пологів або у післяпологовому періоді. За статистикою, жінки, які не народжували, страждають на геморой у 5 разів рідше, ніж ті, хто народжував хоча б один раз.

Геморой у вагітних часто ускладнює перебіг пологів та післяпологовий період [1, 2]. Вагітність і пологи є одними з основних провокувальних чинників розвитку геморою у жінок. У І триместрі вагітності захворювання виявляють у 33% вагітних, у II — у 35%, у III — у 42%, після пологів — у 41% породіль, причому зі збільшенням віку жінок частота діагностування геморою достовірно зростає.

Розглянемо докладніше основні причини розвитку геморою у вагітних. До них належать хронічні закрепи, зниження фізичної активності (рухливості), порушення циркуляції крові в нижній половині тулуба. Так, при хронічних закрепах спостерігається розтягнення і напруження стінок прямої кишки під час акту дефекації, що, у свою чергу, призводить до утворення геморойдальних вузлів (ГВ). У вагітних частота виникнення закрепів значно вища, ніж в інших жінок, переважно через зниження тону кишечника під час вагітності під впливом гормонів фетоплацентарного комплексу.

Зниження фізичної активності сприяє застою крові у венозному сплетінні прямої кишки, яке з часом призводить до тромбозу вен та утворення ГВ. У III триместрі вагітності посилюється здавлення нижньої порожнистої вени, що спричиняє застій крові у венах ніг і прямої кишки. Слід зауважити, що під час пологів у жінки значно підвищується внутрішньочеревний тиск, тому ризик виникнення геморою в післяпологовому періоді зростає.

Розвиток геморою відбувається у кілька етапів. Під дією факторів, описаних вище, поступово розширюються кровоносні судини геморойдального (кавернозного) сплетіння прямої кишки. При цьому розтягнення вен тим більше, чим вище термін розвитку вагітності. Стінки вен прямої кишки зростають та втрачають еластичність, і з часом це призводить до випинання вен під слизову оболонку.

Навіть при фізіологічно проведених пологах у жінок, перебіг вагітності яких ускладнився гемороєм, спостерігається загострення хвороби. Незважаючи на те що ця проблема є давно відомою, обрати правильну тактику лікування іноді дуже складно. Акушери-гінекологи, які

здійснюють антенатальне спостереження вагітних, при виявленні геморою та відсутності ефекту від його консервативного лікування направляють пацієнток до хірургів.

При веденні ускладненої гемороєм вагітності традиційно обирають очікувальну тактику. Крім того, більшість інструкцій препаратів для лікування геморою містять зауваження про обережне застосування під час вагітності, що також ускладнює підходи до лікування [3].

Необхідно зазначити, що основне завдання медикаментозного супроводу при геморої у вагітних полягає у контролі гострих симптомів. На сьогодні залишається дискусійним питання щодо справжньої ефективності місцевого лікування симптоматичного геморою.

Більш ефективними фахівці вважають препарати для перорального прийому, серед яких флавоноїди є найкраще вивченими. Основне призначення пероральних флеботоніків — збільшити тонус судин, зменшити венозну емність, знизити проникність капілярів, полегшити лімфатичний дренаж, забезпечивши протизапальну дію. У 2012 році було проведено великий метааналіз флеботоніків у лікуванні геморою. Виявлено, що вони справляють значний позитивний вплив на зменшення кровотечі, свербіж у покращують якість життя.

Геморой — серйозне захворювання, що ускладнює вагітність і післяпологовий період, проте правильно обрані й проведені систематично консервативні методи лікування зазвичай забезпечують досягнення гарного ефекту за один-два місяці на ранній стадії захворювання. У разі хронічних, рецидивуючих та ускладнених випадків пацієнти стають резистентні до консервативної терапії.

Пролапс геморою, як правило, є хронічним явищем. Гострий пролапс, при якому геморойдальна маса виходить за сфінктер поза межі заднього проходу, може призвести до обструкції венозного повернення, набряку та порушення кровообігу.

Хронічний геморой істотно знижує якість життя жінки; такого доволі поширеного ускладнення цього захворювання, як опущення (випадання слизової оболонки прямої кишки), можна позбутися тільки за допомогою хірургічного лікування. Оперативне втручання, як правило, дає стійкий результат. При правильно підібраній методиці оперативного втручання рецидив (в окремих випадках) настає не раніше, ніж через 15-18 років із моменту операції.

Відтак золотим стандартом лікування ускладненого геморою є оперативне лікування з високим ступенем результативності. Вагітні, що страждають на геморой із випаданням внутрішніх вузлів і у яких часто спостерігається загострення хвороби, підлягають госпіталізації та хірургічному лікуванню. Терміни операції визначають індивідуально. Хворих із такими ускладненнями лікують за допомогою оперативних (проводять геморойдектомію — видалення вузлів) або малоінвазивних методів (виконують склеротерапію, лігування, інфрачервону та лазерну фотокоагуляцію). Якщо дозволяє стан вагітної, усі втручання слід проводити після пологів [3, 4].

Перебіг хронічного геморою поділяють на чотири стадії. В I стадії випадання ГВ не спостерігається. У II стадії ГВ випадають під час акту дефекації, проте самі вправляються в анальний канал. При цьому кровотеча може бути і ні. III стадія характеризується тим, що ГВ, що випали, самі не вправляються, тому жінка після кожного акту дефекації сама вимушена вправляти їх. На IV стадії спостерігається постійне випадання ГВ,

вправити їх назад неможливо [5, 6]. При хронічному геморої відбувається виділення яскраво-червоної крові під час дефекації, випадання ГВ, тупий безперервний біль у задньому проході, свербіж. Пацієнтки з хронічним гемороєм скаржаться на виражений дискомфорт, пов'язаний із больовим синдромом, стійке зниження якості життя, що призводить до того, що вони не можуть належно доглядати за дитиною. З огляду на те що жінкам у післяпологовому періоді притаманний лабільний емоційний стан, усе вищевикладене є тригером до розвитку післяпологової депресії [7].

Отже, жінкам, резистентним до консервативної терапії, і/або яким діагностовано геморої IV стадії, показано оперативне лікування [8, 9].

У зв'язку з тим що найчастіше при геморої IV стадії разом із вузлами випадає слизова оболонка прямої кишки, методом вибору можна вважати модифіковану операцію Уайтхеда. Класична операція Уайтхеда полягає у видаленні слизової прямої кишки довжиною 5-8 см від заднього проходу й підшиванні країв ампули прямої кишки, що залишилися, до шкіри.

Наш власний метод модифікації полягає у відсіканні на рівні гребінця ліній надлишку пролабованої слизової оболонки разом зі зміненими ГВ, при цьому біла лінія не відсікається. Слизова оболонка підшивається на рівні відсікання окремими швами з шовним матеріалом, що розсмоктується. Ця операція показана при випаданні ГВ і слизової оболонки, яка займає 2/3 і більше діаметра прямої кишки, і майже не має ускладнень. Методика дає змогу дозовано регулювати міру натягнення шкірно-слизового лоскута, що запобігає порушенню кровопостачання післяопераційного шва. Істотним компонентом модифікованої операції Уайтхеда є проведення періанальної пластики, що допомагає досягти рівномірної епітелізації рани. Особливо важливим для молодих жінок є забезпечення косметичного та естетичного ефекту завдяки виконанню пластичного етапу цього модифікованого хірургічного втручання.

Іще одним сучасним хірургічним методом лікування ускладненого геморою, в основі якого лежить циркулярне відсікання слизової прямої кишки, є операція Лонго. Цей апаратний хірургічний метод полягає в циркулярній резекції слизової ампули прямої кишки вище зубчастої лінії, що забезпечує «підтягнення» ГВ у просвіт кишки та подальше запускання останніх унаслідок припинення в них кровообігу. Утім, операція Лонго має низку недоліків. До основних проблем, з якими стикаються хірурги-проктологи, зараховують такі:

- неможливість видалення тканин зовнішніх ГВ, що згодом призводить до появи косметичних дефектів у періанальній ділянці;
- неможливість дозовано регулювати міру натягнення шкірно-слизового лоскута, і, як наслідок, підвищення вірогідності порушення кровопостачання післяопераційного шва;
- можливість розвитку некрозу прямої кишки за рахунок неконтрольованої прошивки судин апаратом, що згодом може потребувати її екстирпації;
- висока вартість одного апарату для прошивки.

Клінічний випадок

Пацієнтка О. звернулася через 4 міс після пологів зі скаргами на свербіж, болі в анальній ділянці, випадання вузлів, кровоточивість до й після дефекації.



І.Г. Криворчук



Ю.В. Давидова



Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чи-стого 600 мг. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. **Показання для застосування:** для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття важкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1-2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза — 1800 мг (3 таблетки). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат зазвичай не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні ефекти.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01



Рис. 1. Множинні ГВ із пролабуванням слизової прямої кишки назовні



Рис. 2. Вигляд ГВ при проведенні дивульсії прямої кишки



Рис. 3. Вигляд періанальної ділянки після модифікованої операції Уйтхеда

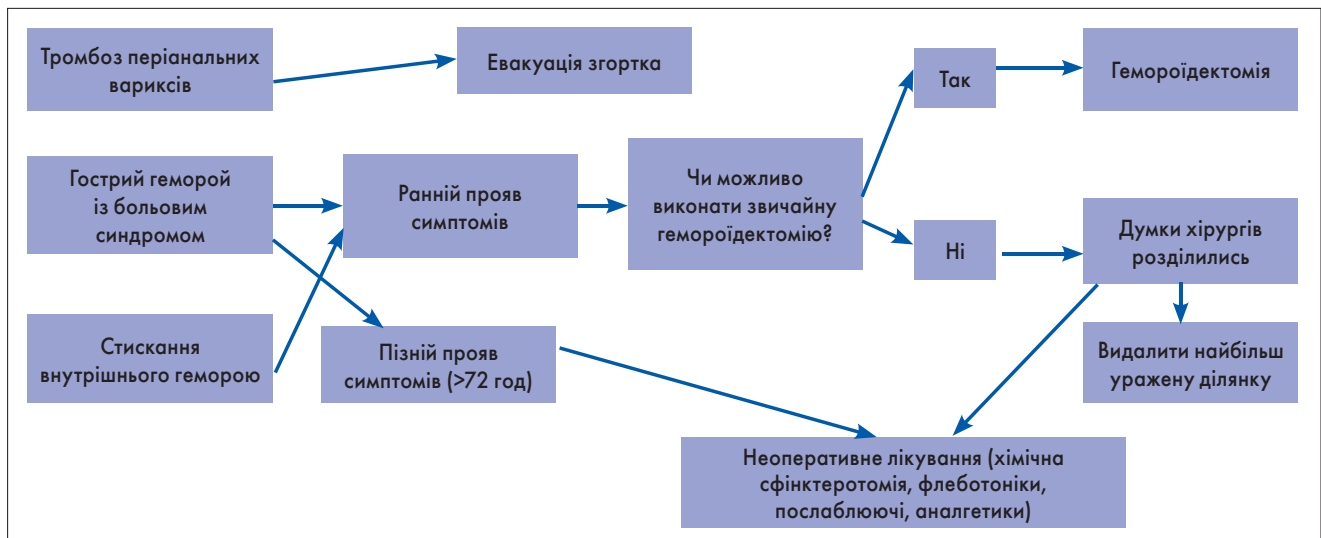


Рис. 4. Алгоритм вибору тактики при геморой під час вагітності

Консервативне лікування впродовж двох місяців виявилось неефективним, виникло випадання слизової прямої кишки (рис. 1). У зв'язку з цим хвора потребувала хірургічного лікування. Їй було виконано модифіковану операцію Уйтхеда з пластикою періанальної ділянки (рис. 2, 3).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень, жінку виписали додому на 5-ту добу, рекомендовано дотримуватися дієти і приймати венотоніки.

Висновки

Геморой — захворювання, яке потребує спеціального лікування (рис. 4). Помилково вважати, що лікувати геморой треба лише у разі виникнення вираженого больового синдрому, кровотеч і розвитку тяжких ускладнень.

Сьогодні операцією вибору при ускладненому геморой у пацієнток після пологів є модифікована операція Уйтхеда з подальшою пластикою періанальної ділянки, що дає змогу уникнути косметичних дефектів, що особливо важливо для молодих жінок.

У післяопераційному періоді для збереження ефекту від оперативного втручання рекомендовано застосовувати венотоніки.

Значного ефекту було досягнуто під час використання діосміну в медикаментозному лікуванні симптомів геморою. У нашій країні застосовують препарат Флебодія 600 мг, який не має протипоказань до застосування під час вагітності. Рекомендована для прийому доза — 2-3 таблетки на день під час їжі протягом 7 днів, а потім у разі необхідності — по 1 таблетці 1 раз на добу впродовж 1-2 міс.

Література

1. Chand M., Nash G.F., Dabbas N. The management of haemorrhoids. Br J Hosp Med 2008; 69 (1): 35-40.
2. Abramowitz L., Batallan A. Epidemiology of anal lesions (fissure and thrombosed external hemorrhoid) during pregnancy and postpartum. Gynec Obstet Fertil 2003; 31 (6): 546-549.
3. Hibberts F., Schizas A. Assessment and treatment of patients with haemorrhoids. Nurs Stand 2010; 24 (18): 51-56.
4. Avsar A.F., Keskin H.L. Haemorrhoids during pregnancy. J Obstet Gynaec 2010; 30 (3): 231-237.
5. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol 2012; 18 (17): 2009-2017.
6. Sneider E.B., Maykel J.A. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. Surg Clin North Am 2010; 90 (1): 17-32.
7. Abramowitz L. Management of hemorrhoid disease in the pregnant woman. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32 (5): 210-214.
8. Staroselsky A., Nava-Ocampo A.A., Vohra S. et al. Hemorrhoids in pregnancy. Can Fam Physician 2008; 54 (2): 189-190.
9. Sanchez C., Chinn B.T. Hemorrhoids. Clin Colon Rectal Surg. 2011; 24 (1): 5-13.



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Обзор зарубежных руководств по седации и обезболиванию у взрослых пациентов

Введение

За последнее десятилетие практические рекомендации и протоколы лечения все чаще становятся привычной частью рутинной клинической практики.

По определению Института медицины (США) клинический протокол представляет собой «систематически разрабатываемый нормативный документ, призванный помочь практическому врачу назначить лечение для конкретного клинического случая...» [1].

В клиническом протоколе расписываются варианты течения заболевания, симптомы, возможные причины их возникновения и рекомендации по медикаментозной терапии.

Данная работа представляет собой обзор европейских директив по менеджменту седации и седации при проведении малых хирургических процедур, диагностических манипуляций в условиях анестезии и послеоперационной седации; работа призвана помочь практикующим клиницистам в построении тактики анестезии и интенсивной терапии у различных категорий пациентов.

Материалы и методы

За основу взяты результаты исследования по поисковым интернет-системам Google и PubMed с введением ключевых словосочетаний: «процедурная седация», «процедурная седация», «послеоперационное обезбоживание».

Результаты и обсуждение

В сентябре 2017 г. в European Journal of Anaesthesiology были опубликованы рекомендации Европейского общества анестезиологов и Европейского совета по анестезиологии, посвященные вопросам седации и седации при проведении малых хирургических процедур и диагностических манипуляций в условиях анестезии [2].

Целевая группа была создана для разработки европейских рекомендаций по процедурной седации и седации (ПАС) на основе доказательств, полученных из литературы и клинического опыта каждого эксперта в этой области.

Определение седации и седации при проведении малых хирургических или диагностических процедур включает в себя использование гипнотических и/или обезболивающих препаратов для выполнения манипуляций, с постоянным мониторингом состояния пациента с целью предупреждения возможных побочных явлений [3].

Эффективно проводимая ПАС не должна приводить к нарушению проходимости дыхательных путей и сохраняет спонтанную вентиляцию, несмотря на низкий уровень сознания.

Однако даже при адекватно осуществляемой ПАС есть определенные риски развития осложнений и даже фатальных исходов [2].

Основные проблемы, возникающие у пациентов, которым проводится ПАС, зачастую связаны с развитием гипоксии (снижение уровня SpO_2), которая регистрируется в 40,2% случаев, рвоты и аспирации (17,4% случаев), артериальной гипотензии и гемодинамической нестабильности (15,2% случаев), апноэ (12,4% случаев) [2].

Хотя большинство возникающих при этом осложнений являются курьезными, в некоторых случаях они могут привести к декомпенсации сердечной деятельности [4].

Учитывая подобные факты, Совместная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения США (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) издала указ, согласно которому ПАС в любом лечебном учреждении Соединенных Штатов должна проводиться только квалифицированным анестезиологом [2].

Особое внимание при этом необходимо уделять пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности А) [2].

Как указывают J. Hinkelbein и соавт., проведение ПАС у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией должно основываться на принципе «не навреди» [2]. Указанное положение включает в себя комплексный и систематический подход, основанный на полной оценке физического состояния пациента, его кардиального резерва, предпроцедуральной оценке «сердечных» факторов риска, выявлении сопутствующих заболеваний, анализе инструментальных и лабораторных исследований до начала ПАС [5].

Существующая практика проведения подобных процедур у этой когорты пациентов заключается в обеспечении ПАС с помощью таких препаратов, как бензодиазепины (главным образом мидазолам) и/или пропофол в сочетании с низкими дозами опиоидов [6, 7].

При этом S. Deftereos и соавт. предлагают вводить фентанил в дозе 0,5 мкг/кг, а мидазолам — в дозе 1 мг (внутривенно медленно в течение 2 мин до начала процедуры) [6].

Следует особо подчеркнуть, что применение пропофола у данной категории пациентов должно проводиться путем его дробного введения (в среднем по 50 мг) с промежутком 30–40 с до достижения адекватного седативного эффекта.

Авторы различных научных исследований отмечают, что после болюсного введения пропофола его дальнейшая непрерывная инфузия приводит к уменьшению количества эпизодов апноэ, лучшей гемодинамической стабильности и более быстрому восстановлению пациентов по окончании ПАС [2].

В качестве адъюванта авторы предлагают также использовать дексмететомидин [2]. Однако в этом случае следует соблюдать осторожность, поскольку быстрое введение препарата может вызывать различные сердечно-сосудистые реакции (брадикардию, повышение артериального давления).

Еще одна категория больных, требующая особого внимания при проведении ПАС, — это пациенты с задокументированным или предполагаемым риском обструктивного синдрома апноэ (уровень доказательности В) [2].

Упомянутая категория больных более уязвима к лекарственно-индуцированной сердечно-легочной депрессии во время глубокой седации [8].

Проведение ПАС в подобных ситуациях предусматривает использование минимальной дозы гипнотиков без применения опиоидов. Как указывают в своих работах W. Wu и соавт., в качестве альтернативного варианта может рассматриваться дексмететомидин [9]. А в качестве обезболивающего препарата целесообразно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

У пациентов с высоким риском обструктивного синдрома апноэ использование непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP, от англ. Constant Positive Airway Pressure) путем ингаляции кислорода через носовые канюли может снизить риск постпроцедурной респираторной депрессии.

Пациенты, страдающие морбидным ожирением (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²), также представляют повышенный риск развития осложнений во время проведения ПАС (уровень доказательности А) [2].

На первый план у таких пациентов выступают осложнения респираторного характера: нарушение функциональной способности дыхательных мышц; снижение функциональной остаточной емкости легких; ограничение выдоха; гиперкапния; повышенная частота дыхания в состоянии покоя; повышенное сопротивление верхних дыхательных путей со склонностью к развитию обструктивного синдрома апноэ; гиповентиляционный синдром, сопровождающийся легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью [10, 11].

При проведении ПАС у данной категории больных следует избегать положения пациента на спине, а для эффективного контроля проходимости дыхательных путей предпочтение отдается эндотрахеальной интубации [2, 11].

При этом не рекомендуется использование седативных лекарственных средств длительного действия и препаратов, способных вызвать депрессию дыхания [2].

Применение пропофола для седации у пациентов, страдающих морбидным ожирением, зачастую связано с респираторными осложнениями, поэтому в качестве альтернативы рекомендовано использование ремифентанила и дексмететомидина [2]. Однако, как подчеркивают в своих работах R. Aantaa и соавт., назначение указанных препаратов должно основываться на оценке возможных рисков развития апноэ, что особенно важно для пациентов с ожирением, поскольку у них существует риск сложной интубации [12].

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², регистрируемая на протяжении ≥ 3 мес, с наличием или без признаков повреждения почек) также требуют осторожного подхода при проведении ПАС в связи с высоким риском развития у них возможных перепроцедуральных осложнений (уровень доказательности В) [2].

У данной когорты пациентов внутривенное введение таких препаратов, как мидазолам и/или фентанил, как правило, более предпочтительно, так как они обладают коротким временем индукции. Введение разовой дозы фентанила не оказывает влияния на функциональное состояние почек [13, 14], поскольку, подобно мидазолamu, он в основном метаболизируется печенью [14, 15]. Однако, как отмечают P.L. Bailey и соавт., неблагоприятные сердечно-сосудистые и/или легочные эффекты, связанные с введением либо мидазолама, либо фентанила, увеличиваются при сочетании этих двух препаратов [16].

Еще одна группа пациентов, относящихся к группе риска при проведении ПАС, — это больные, страдающие хроническим заболеванием печени (ХЗП) [2]. Им часто требуется проведение эндоскопических процедур для диагностической оценки функционального состояния портальной системы.

Печеночная дисфункция у таких пациентов может значительно изменить метаболизм и фармакокинетические свойства вводимых гипнотических препаратов и значительно увеличить риск осложнений, связанных с седацией (уровень доказательности А) [2].



О.А. Лоскутов

Мидазолам часто используется у пациентов с ХЗП, поскольку отличается более коротким временем индукции по сравнению с диазепамом и лоразепамом. Однако при наличии сопутствующей печеночной дисфункции длительный период его полувыведения может увеличить риск развития побочных эффектов [17]. Так, N. Assy и соавт. сообщают, что даже при минимальной печеночной энцефалопатии процедурная седация мидазолamu может вызывать обострение симптомов после окончания процедуры [18].

При наличии у пациентов печеночной недостаточности использование пропофола имеет более благоприятный фармакокинетический эффект, не требующий корректировки дозы.

Ряд авторов сообщают, что седация пропофолом превосходит таковую мидазолamu с точки зрения безопасности, эффективности и восстановления сознания у этой когорты пациентов [19].

Известно, что основные фармакокинетические и фармакодинамические изменения напрямую связаны с процессом старения. При этом мозг становится более чувствительным к воздействию гипнотических препаратов [20]. Поэтому при проведении ПАС риск развития осложнений у пожилых пациентов (старше 70 лет) становится актуальной проблемой (уровень доказательности А) [2].

Оценивая специфические эффекты пропофола с помощью электроэнцефалографии, T.W. Schnider и соавт. выявили увеличение чувствительности к препарату у пациентов указанной возрастной когорты [21].

Начало действия всех обезболивающих препаратов, используемых у пациентов старше 70 лет, происходит намного медленнее, а интервалы для последовательных доз должны быть соответственно адаптированы к их функциональному статусу. При этом следует использовать титровочное введение лекарственных средств с одновременной оценкой уровня сознания, адекватности дыхания и реакции со стороны сердечно-сосудистой системы.

И еще один остро дискуссионный вопрос, который продолжает активно обсуждаться в специализированных научных изданиях, — это адекватное послеоперационное обезбоживание.

По данным различных авторов, $> 80\%$ пациентов, которым выполняются хирургические вмешательства или болезненные диагностические процедуры, испытывают острую послеоперационную боль [22, 23]. Как сообщают J.L. Apfelbaum и соавт., около 86% пациентов испытывают умеренную, тяжелую или сильную послеоперационную боль, а почти у 25% пациентов отмечалось развитие побочных эффектов на фоне приема болеутоляющих средств [22].

Острая послеоперационная боль остается серьезной проблемой в отделениях интенсивной терапии и часто недооценивается, несмотря на наличие большого количества обезболивающих препаратов и различных методик обезбоживания [24]. Так, по данным S.J. Dolin и соавт., у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, интенсивность боли оценивают в лучшем случае у 40% пациентов [25].

Поскольку неадекватно контролируемая боль отрицательно влияет на качество жизни пациентов, их функциональное восстановление, увеличивая риск послеоперационных осложнений и риск развития стойкой хронической боли [26], Американское общество боли (the American Pain Society) совместно с Американским обществом региональной анестезии (the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine), а также Американским комитетом анестезиологов по региональной анестезии (the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia) опубликовали рекомендации по менеджменту послеоперационной боли [27].

Согласно этому документу для лечения послеоперационной боли предлагается использование мультимодальной седации (strong recommendation) [27].

Мультимодальная седация, определяемая как использование разновидности анагетических препаратов и методов, которые нацелены на различные механизмы воздействия в периферическом и/или центральном отделе нервной системы, обеспечивает более эффективное обезбоживание по сравнению с однокомпонентной фармакотерапией [27].

Кетонал®

(кетопрофен = R+S ізомер)

ПОТУЖНИЙ АНАЛЬГЕТИК

З НИЗЬКИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ ТА МОЖЛИВІСТЮ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ 1,2,3



можливо використовувати більше 2 днів, що забезпечує необхідну тривалість курсу знеболення²



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кетонал® крем 5% (Ketoprofen)

Склад: діюча речовина: кетопрофен; 1 г крему містить кетопрофену 50 мг. Лікарська форма. Крем. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. Показання. Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожил'я. Термін придатності. 5 років. Категорія відпуску. За рецептом.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЕТОНАЛ® ДУО Капсули тверді (Ketoprofen)

Склад: діюча речовина: ketoprofen; 1 капсула містить кетопрофену 150 мг. Лікарська форма. Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Кетопрофен. Код АТС M01A E03. Показання. Захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба). Больовий синдром: люмбаго, посттравматичний біль, післяопераційний біль, болі при метастазах пухлин у кістки, альгодисменорея. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЕТОНАЛ® 2,5% Гель (Ketoprofen)

Склад: діюча речовина: ketoprofen; 1 г гелю містить кетопрофену 25 мг. Лікарська форма. Гель. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. Показання. Біль у м'язах і суглобах, спричинений травмами або ушкодженнями. Тендовагініти. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЕТОНАЛ® Розчин для ін'єкцій (Ketoprofen)

Діюча речовина: ketoprofen; 2 мл розчину містять кетопрофену 100 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. M01A E03. Показання. Захворювання суглобів: ревматоїдний артрит; серонегативні спондилоартрити (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; позасуглобовий ревматизм (тендиніт, бурсит, капсуліт плечового суглоба). Больовий синдром: люмбаго, посттравматичний біль у суглобах, м'язах; післяопераційний біль; болі при метастазах пухлин у кістки; альгодисменорея. Термін придатності. 3 роки.

Діти. Дітям препарат не застосовують КЕТОНАЛ® у формі крему та КЕТОНАЛ® ДУО. Препарат КЕТОНАЛ® у формі гелю не застосовують дітям віком до 15 років. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7; (4):CD007355. www.cochrane.org

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кетонал® розчин для ін'єкцій, Кетонал® ДУО, Кетонал® крем 5%, КЕТОНАЛ® гель 2,5%.

3. Garcia Rodriguez LA et al. Risk of hospitalisation for upper gastrointestinal tract bleeding, associated with ketololac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists and other antihypertensive drugs. Arh. Intern. Med. 1998; 158(1):33-39. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

РП № UA/8325/07/01, UA/8325/03/02, UA/8325/05/01, UA/8325/01/01, видане МОЗ України 20.11.2014, 04.11.2015, 06.07.2011, 30.03.2015, терміном на 5 років.

3-02-KET-PEL-0218

О.А. Лоскутов, д. мед. н., профессор, Д.В. Шабанов, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев

Обзор зарубежных руководств по седации и обезболиванию у взрослых пациентов

Продолжение. Начало на стр. 28.

Авторы данной работы предполагают обязательное включение неопиоидных анальгетиков в состав мультимодальной анальгезии с акцентом на упреждающую анальгезию (preemptive analgesia) [27].

В 1996 г. на Международном конгрессе в Ванкувере (World Congress on Pain) метод упреждающей анальгезии признан перспективным направлением патогенетической терапии болевых синдромов [28]. Для этих целей рекомендуются НПВП [28].

Подобные рекомендации основываются на достаточно большом количестве исследований, в которых было показано, что периоперационная опиоидная терапия может быть связана с повышенной вероятностью долгосрочного использования опиоидов в отсроченном послеоперационном периоде, со всеми сопутствующими рисками, обусловленными наркотическими анальгетиками [27, 29].

Включение в схему послеоперационного обезбоживания НПВП, действующих на уровне трансдукции, патофизиологически обосновано и клинически эффективно. Ингибируя циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, эти препараты подавляют синтез простагландинов, что обеспечивает выраженный анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты [30].

По данным А. Alam и соавт., пациенты, получавшие опиоидные препараты в течение 7 дней после операции, на 44% чаще становились долгосрочными потребителями опиоидов в течение последующего года по сравнению с теми, кто не получал наркотические анальгетики [29].

В то же время в ходе проведения других рандомизированных исследований было показано, что мультимодальная анальгезия с одновременным использованием комбинации лекарств (включая НПВП), действующих на разные рецепторы, более эффективно контролирует болевую чувствительность и дает возможность снизить употребление опиоидов [31, 32].

К тому же пациенты, получающие системные опиоиды, должны находиться под непрерывным мониторингом уровня седации и оценки респираторного статуса (strong recommendation) [27]. Такой мониторинг обязан включать оценку гиповентиляции и/или гипоксии. В настоящее время пульсоксиметрия рутинно используется для контроля респираторного статуса в послеоперационном периоде, однако, как показывают рандомизированные исследования, данный метод имеет низкую чувствительность к гиповентиляции на фоне проводимой ингаляционной кислородотерапии (с помощью лицевой маски или назальных катетеров) [33]. Все эти факты говорят о целесообразности введения в план послеоперационного обезбоживания альтернативных препаратов (НПВП, ацетаминофена).

По мнению R. Chou и соавт., в состав мультимодальной анальгезии для лечения послеоперационной боли рекомендуется вводить сочетание ацетаминофена и/или НПВП (strong recommendation) [27].

Многочисленные исследования показывают, что использование ацетаминофена или НПВП в сочетании с опиоидами связано с меньшей интенсивностью послеоперационной боли и меньшим количеством вводимых опиоидов, чем при методике, предполагающей применение только опиоидов для послеоперационной анальгезии [34-36].

Кроме того, у ацетаминофена и НПВП разные механизмы действия, и, по мнению С.К. Ong и соавт., сочетание ацетаминофена и НПВП может быть более эффективным, чем любой другой отдельно взятый анальгетик [37].

Среди НПВП особый интерес представляет кетопрофен — производное пропионовой кислоты, обладающий не только периферическим анальгезирующим, но и центральным опиоидоподобным антиноцицептивным действием, который за счет угнетения активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 реализует свое противоболевое и противовоспалительное действие [28]. Кроме наличия характерного для НПВП спектра фармакологических свойств кетопрофен имеет ряд особенностей. Так, благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер (помимо периферического) он может оказывать центральный анальгетический эффект (влияние на таламические центры болевой чувствительности) [28].

Еще одно отличие, обеспечивающее более мощное обезболивающее действие этого препарата, заключается в его способности угнетать синтез лейкотриенов и брадикинина [28].

К тому же, как было показано в исследовании S.S. Negus и соавт., кетопрофен достоверно уменьшал поведенческую депрессию у подопытных животных, вызванную болью [38], что применительно к подобным эффектам действия у пациентов в итоге приводит к повышению качества жизни больных.

Другая важная, с точки зрения клинициста, особенность действия кетопрофена — отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань (частого побочного явления от длительного применения многих представителей НПВП). А согласно исследованиям L. Goimila и соавт. кетопрофен проявляет себя и как препарат, участвующий в регенерации костей [39].

В работах различных авторов отмечается еще один важный момент: у препарата отсутствует гепатотоксическое действие, что особенно актуально при проведении комбинированного

лечения, требующего назначения нескольких препаратов у пациентов с сопутствующими заболеваниями [28].

По данным F. Aubrun и соавт., общее потребление морфина в послеоперационном периоде было значительно снижено (на 33%) при введении в состав обезболивающей терапии кетопрофена [34].

Кетопрофен хорошо зарекомендовал себя в лечении панкреатита по сравнению с плацебо благодаря ингибированию фосфолипазы A2, которая играет ключевую роль в патогенезе этого заболевания [40]. В исследовании, проведенном in vitro, кетопрофен на 90% ингибировал активность фосфолипазы A2 [41].

В пользу применения мультимодальной анальгезии в раннем послеоперационном периоде говорят и факты, выявленные в исследованиях А.А. Еременко и соавт.: наилучший анальгетический эффект у кардиохирургических больных был достигнут на фоне применения комбинации кетопрофена и нефопам [24]. Как указывают авторы работы, на фоне сочетанного назначения нефопам и кетопрофена потребность в послеоперационном использовании промедола была в 5 раз ниже, чем в группе изолированной опиоидной анальгезии, а опиоидсберегающий эффект составил при этом 79% [24]. К тому же введение нефопам и кетопрофена перед экстубацией больных приводило к снижению выраженности болевого синдрома в среднем на 50% и позволяло обеспечивать успешную раннюю активизацию пациентов [24].

Как показали обзоры Кокрановского сотрудничества (Cochrane Database of Systematic Reviews), наиболее эффективными анальгетиками/их комбинациями для купирования острой послеоперационной боли являются: эторикоксиб 180-240 мг (NNT=1,5; 95% ДИ 1,3-1,7); оксикодон 10 мг + парацетамол 1000 мг (NNT=1,8; 95% ДИ 1,6-2,2); эторикоксиб 120 мг (NNT=1,9; 95% ДИ 1,7-2,1); кетопрофен 25 мг (NNT=2; 95% ДИ 1,8-2,3) [42, 43].

В рекомендациях К. Ruetzler и соавт. делается акцент на путях введения анальгетических препаратов и подчеркивается, что большинство данных научной литературы свидетельствует о том, что внутривенное введение анальгетиков не имеет значимого преимущества в послеоперационной анальгезии по сравнению с пероральным введением обезболивающих препаратов [44]. Последнее, как правило, является предпочтительным для лечения послеоперационной боли у пациентов, способных самостоятельно принимать препараты [27, 45].

В этом отношении использование пероральных форм кетопрофена представляется перспективным направлением. Инновационной пероральной формой кетопрофена является препарат Кетонал® ДУО (Sandoz). Он отличается как от обычных, так и от пролонгированных форм способом высвобождения действующего вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет: белые (около 60% от общего количества) и желтые, покрытые оболочкой (около 40%). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно — из желтых, что обуславливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата. Одна капсула Кетонала ДУО содержит 150 мг кетопрофена, что не превышает стандартной суточной дозы. Преимуществами препарата Кетонал® ДУО являются минимальное раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, поддержание стабильной концентрации в крови в течение 24-часового интервала и возможность приема 1 раз в сутки, что обеспечивает высокий комплайенс [46]. Кетонал также доступен в форме капсул 50 и 100 мг, таблеток 100 мг (Кетонал® Форте) и 150 мг (Кетонал® Ретард; пролонгированное действие), суппозитории 100 мг и раствора для инъекций 100 мг/2 мл [47, 48].

Заключение

Использование предложенной тактики анестезии и интенсивной терапии при проведении малых хирургических процедур, диагностических манипуляций в условиях анестезии и послеоперационной анальгезии целесообразно внедрить в протоколы отечественных клиник, что, несомненно, будет способствовать стандартизации подходов к ведению больных и улучшению его качества.

Литература

- Field M.J. Clinical practice guidelines: directions for a new program / Field M.J., Lohr K.N. — Washington, DC: National Academy Press; 1990. — 143 p.
- European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults / J. Hinkelbein, M. Lamperti, J. Akesson et al. // Eur. J. Anaesthesiol. — 2018. — Vol. 35. — P. 6-24.
- Green S.M. Procedural sedation terminology: moving beyond «conscious sedation» / S.M. Green, B. Krauss // Ann. Emerg. Med. — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 433-435.
- Incidence of Adverse Events in Adults Undergoing Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis / M.F. Bellolio, W.I. Gilani, P. Barrionuevo et al. // Acad. Emerg. Med. — 2016. — Vol. 23, № 2. — P. 119-134.
- Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery / P.K. Gupta, H. Gupta, A. Sundaram et al. // Circulation. — 2011. — Vol. 124, № 4. — P. 381-387.
- Moderate procedural sedation and opioid analgesia during transradial coronary interventions to prevent spasm: a prospective randomized study / S. Deftereos, G. Giannopoulos, K. Raisakis et al. // JACC Cardiovasc Interv. — 2013. — Vol. 6, № 3. — P. 267-273.
- Anesthetic management of transcatheter aortic valve implantation with transaxillary approach / F. Guarracino, R.D. Covello, G. Landoni et al. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2011. — Vol. 25, № 3. — P. 437-443.

- Obstructive sleep apnoea and anaesthesia / A. Rudra, S. Chatterjee, T. Das et al. // Indian J. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 12, № 3. — P. 116-123.
- Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy / W. Wu, Q. Chen, L.C. Zhang et al. // J. Int. Med. Res. — 2014. — Vol. 42, № 2. — P. 516-522.
- Welliver M. Sedation considerations for the nonintubated obese patient in critical care / M. Welliver, M. Bednarzyk // Crit. Care Nurs Clin. North Am. — 2009. — Vol. 21, № 3. — P. 341-352.
- Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management / S. Isono // Anesthesiology. — 2009. — Vol. 110, № 4. — P. 908-921.
- Sedation options for the morbidly obese intensive care unit patient: a concise survey and an agenda for development / R. Aantaa, P. Tonner, G. Conti et al. // Multidiscip. Respir. Med. — 2015. — Vol. 10, № 1. — P. 8.
- A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation / S.D. Bergese, S. Patrick Bender, T.D. McSweeney et al. // J. Clin. Anesth. — 2010. — Vol. 22, № 1. — P. 35-40.
- Hohne C. Opioids during anesthesia in liver and renal failure / C. Hohne, B. Donaubaer, U. Kaisers // Anaesthesist. — 2004. — Vol. 53, № 3. — P. 291-303.
- The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients / H.R. Vinik, J.G. Reves, D.J. Greenblatt et al. // Anesthesiology. — 1983. — Vol. 59, № 5. — P. 390-394.
- Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl / P.L. Bailey, N.L. Pace, M.A. Ashburn et al. // Anesthesiology. — 1990. — Vol. 73, № 5. — P. 826-830.
- Allonen H. Midazolam kinetics / H. Allonen, G. Ziegler, U. Klotz // Clin. Pharmacol. Ther. — 1981. — Vol. 30, № 5. — P. 653-661.
- Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / N. Assy, B.G. Rosser, G.R. Grahame et al. // Gastrointest. Endosc. — 1999. — Vol. 49, № 6. — P. 690-694.
- Randomized controlled trial for endoscopy with propofol versus midazolam on psychometric tests and critical flicker frequency in people with cirrhosis / A. Agrawal, B.C. Sharma, P. Sharma et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27, № 11. — P. 1726-1732.
- Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation / L.T. Heuss, P. Schnieper, J. Drewe et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, № 12. — P. 1493-1501.
- The influence of age on propofol pharmacodynamics / T.W. Schnider, C.F. Minto, S.L. Shafer et al. // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 90, № 6. — P. 1502-1516.
- Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta et al. // Anesth. Analg. — 2003. — Vol. 97, № 2. — P. 534-540.
- Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey / T.J. Gan, A.S. Habib, T.E. Miller et al. // Curr Med. Res. Opin. — 2014. — Vol. 30, № 1. — P. 149-160.
- Еременко А.А. Послеоперационное обезбоживание с использованием нефопам и кетопрофена у кардиохирургических больных / А.А. Еременко, Л.С. Сорокина // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2014. — Том VIII, № 3. — С. 26-32.
- Dolin S.J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data / S.J. Dolin, J.N. Cashman, J.M. Bland // Br. J. Anaesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 409-423.
- Kehlet H. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention / H. Kehlet, T. Jensen, C. Woolf // Lancet. — 2006. — Vol. 367, № 9522. — P. 1618-1625.
- Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. de Leon-Casasola et al. // J. Pain. — 2016. — Vol. 17, № 2. — P. 131-157.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале XXI века // Рус. мед. журнал. — 2003. — № 11(7). — С. 375-378.
- Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study / A. Alam, T. Gomes, H. Zheng et al. // Arch. Intern. Med. — 2012. — Vol. 172, № 5. — P. 425-430.
- Gordon S. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal antiinflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model / S. Gordon, J. Brahini, J. Rowan // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 72. — P. 175-183.
- Elia N. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials / N. Elia, C. Lysakowski, M.R. Tramer // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 103, № 3. — P. 1296-1304.
- Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review / C. McDaid, E. Maund, S. Rice et al. // Health Technol Assess. — 2010. — Vol. 14, № 17. — P. 1-153, iii-iv.
- Pedersen T. Pulse oximetry for perioperative monitoring / T. Pedersen, A. Nicholson, K. Hovhannisyan et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — № 3. — CD002013.
- Randomised placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery / F. Aubrun, O. Langeron, D. Heitz et al. // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2000. — Vol. 44, № 8. — P. 934-939.
- Ketorolac versus meperidine for pain relief after orthopaedic surgery / J.R. De-Andrade, M. Maslanka, H.D. Reines et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1996. — № 325. — P. 301-312.
- Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis / E.D. McNicol, A. Tzortzouloulou, M.S. Cepeda et al. // Br. J. Anaesth. — 2011. — Vol. 106, № 6. — P. 764-775.
- Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain / C.K. Ong, R.A. Seymour, P. Lirk et al. // Anesth. Analg. — 2010. — Vol. 110, № 4. — P. 1170-1179.
- Effects of Ketoprofen, Morphine and Kappa Opioids On Pain-Related Depression of Nesting in Mice / S.S. Negus, B. Neddenriep, A.A. Altarifi et al. // Pain. — 2015. — Vol. 156, № 6. — P. 1153-1160.
- Supercritical processing of starch aerogels and aerogel-loaded poly (ε-caprolactone) scaffolds for sustained release of ketoprofen for bone regeneration / L. Goimil, M.E.M. Braga, A.M.A. Dias et al. // Journal of CO₂ Utilization. — 2017. — Vol. 18. — P. 237-249.
- Nevalainen T.J., Hietaranta A.J., Gronroos J.M. (1999) Phospholipase A2 in acute pancreatitis: new biochemical and pathological aspects. Hepato-Gastroenterology 46:2731-2735.
- Makela A., Kuusi T., Schroder T. (1997). Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. Scand J Clin Lab Invest 57:401-407.
- Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults / J. Barden, S. Derry, H.J. McQuay et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — № 4. — CD007355.
- Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults / R.A. Moore, S. Derry, H.J. McQuay et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — № 9. — CD008659.
- A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery / K. Ruetzler, C. Blome, S. Nabecker et al. // J. Anesth. — 2014. — Vol. 28, № 4. — P. 580-586.
- Snell P. An exploratory study in the UK of the effectiveness of three different pain management regimens for post-caesarean section women / P. Snell, C. Hicks // Midwifery. — 2006. — Vol. 22, № 3. — P. 249-261.
- Кетонал® ДУО. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
- Кетонал® Форте. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
- Кетонал® Ретард. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

3-02-KET-РЕЦ-0218

Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я



Е. Н. Клигуненко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Этиопатогенетические принципы восполнения кровопотери

Под кровопотерей подразумевают состояние организма, возникающее в ответ на объемную потерю цельной крови (J.I. Vincent et al., 2013). Подобно другим критическим состояниям, оно имеет 4 фазы течения:

- 1-я — выраженные гемодинамические и метаболические нарушения;
- 2-я — ответная реакция организма на проведенные реанимационные мероприятия и интенсивную терапию (ИТ);
- 3-я — гиперметаболический ответ;
- 4-я — формирование синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и/или выздоровление.

Общая классификация кровопотери представлена в таблице 1.

Кровопотеря является одной из составляющих гиповолемии, под которой подразумевают уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) в кровеносном русле, что нарушает доставку и экстракцию O₂ тканями. Несвоевременно или неправильно восполненная кровопотеря вследствие нарастающего повреждения эндотелиального гликокаликса (ЭГК) ускоряет формирование СПОН.

Эндотелиальный гликокаликс, расположенный на границе взаимодействия кровотока и эндотелия, выполняет важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Это молекулярный слой из протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов, который осуществляет пристеночные метаболические процессы и предупреждает прямой контакт клеток крови с клетками эндотелия (рис. 1).

Основные функции ЭГК (А.В. Максименко, А.Д. Турапиев, 2011):

- регуляция сосудистого гомеостаза и тонуса (протекторный барьер);
- поддержание интерстициального жидкостного равновесия (селективное молекулярное сито);
- контроль взаимодействия клеток крови и сигнальных соединений с сосудистой стенкой.

Функция ЭГК как селективного молекулярного сита заключается в обеспечении избирательной фильтрации компонентов плазмы крови и регуляции проницаемости сосудистой стенки. В норме ЭГК проницаем для низкомолекулярных соединений (молекул воды, ионов, небольших гидрофильных веществ). В зависимости от заряда макросоединения ЭГК избирательно проницаем для высокомолекулярных соединений. Разрушение ЭГК (волоконистой пористой матрицы) приводит к увеличению сосудистой проницаемости для макромолекул (преимущественно белков плазмы крови или введенных флуоресцентно меченных декстранов с различным молекулярным весом), что обуславливает развитие тканевого отека (С.С. Michel, 1997; X. Hu et al., 1999; R.H. Adamson et al., 2004).

D. Chappell и соавт. (2008) описали 2 типа сдвига жидкости в интерстициальное пространство:

- безколлоидный сдвиг (только H₂O и электролиты) через интактную сосудистую стенку (введение избытка изотонических кристаллоидов);

- белково-коллоидный сдвиг через поврежденную сосудистую стенку (H₂O + электролиты + белки, в концентрациях, близких к плазме).

Кровопотеря быстро формирует белково-коллоидный сдвиг жидкости в интерстициальное пространство.

Первой на снижение ОЦК реагирует гемодинамика. Основной причиной нарушений ее параметров является несоответствие между объемом и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов в клетках с преимущественным поражением центральной нервной системы, почек, печени. Нарушаются водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие, гормональные соотношения и ферментативные процессы. Быстро формируется порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу. Гипотермия является независимым фактором риска увеличения кровотечения и смерти, поскольку она:

- снижает синтез белков острой фазы и факторов свертывания;
- уменьшает активность факторов коагуляции (снижение температуры на каждый 1 °C приводит к снижению активности факторов свертывания на 10%);
- замедляет коагуляционный каскад (в основном за счет удлинения начальной фазы коагуляции);
- удлиняет время свертывания (при снижении температуры ниже 33 °C);
- снижает метаболизм цитрата (K.C. Sessler, L.M. Napolitano, 2010).

Ацидоз может развиваться вследствие снижения тканевой перфузии и последующего высвобождения продуктов анаэробного метаболизма. Ацидоз:

- снижает образование тромбина;
- уменьшает активность комплекса фактор VIIa — тканевой фактор: снижение pH с 7,4 до 7,0 уменьшает активность комплекса фактор VIIa — тканевой фактор на 55%;
- угнетает коагуляционный каскад (основное воздействие на фазу распространения);
- замедляет активность фактора VII (снижение pH с 7,4 до 7,0 уменьшает активность фактора VIIa более чем на 90%);
- снижает активность комплекса Ха — Va (снижение pH с 7,4 до 7,0 уменьшает активность комплекса Ха — Va на 70%) (D. Bolliger et al., 2010; Z.H. Meng et al., 2003).

Даже при сравнительно небольшой кровопотере (20% ОЦК), как правило, возникают изменения в системе гомеостаза. Кратковременная фаза гиперкоагуляции быстро сменяется фазой гипокоагуляции, что свидетельствует о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. «Летальная триада» (гипотермия, ацидоз, коагулопатия) открывает «ворота смерти», ставя под сомнение эффективность хирургического контроля над кровотечением (O. Grottko et al., 2008).

В целом вид и скорость развития, объем и степень кровопотери предопределяют



Е.Н. Клигуненко

вероятность возникновения геморрагического шока (как правило, дефицит ОЦК >30%). Поэтому при кровотечении основной задачей является своевременное использование эффективных и надежных методов его остановки до возникновения симптомов геморрагического шока.

Согласно современному определению шок — это состояние, сопровождающееся нарушением доставки и утилизации O₂ тканями организма, энергодифицитом в клетках с последующим формированием полиорганной дисфункции/несостоятельности. Специфика геморрагического шока — потеря эритроцитов и нарушение доставки O₂ к тканям (M. Sessona et al., 2014; L.J. Kaplan, 2015). Вот почему для поддержания и улучшения доставки O₂ к тканям организма необходимо восстановить внутрисосудистый объем, а своевременная агрессивная коррекция волемического статуса (инфузионная реанимация) является неотъемлемым компонентом ИТ кровопотери, поскольку способствует улучшению исходов и предупреждению органной дисфункции.

Тип и объем инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) должны быть тщательно подобраны в соответствии с дефицитом ОЦК, риском развития органной дисфункции и индивидуальными особенностями пациента (Е.А. Hoste et al., 2014; В.В. Кузьков и соавт., 2015). Неадекватная волемическая нагрузка увеличивает длительность госпитализации у каждого 5-го пациента, способствует росту летальности. Практика показала, что нынешним врачам-интенсивистам при проведении ИТ свойственна тенденция к избыточной инфузии, приводящей к гиперволемии и гиперхлоремии, сопровождающихся целым рядом осложнений (J.L. Vincent, 2014). По данным A.D. Shaw и соавт. (2015), избыточная инфузия может индуцировать развитие синдрома системного воспалительного ответа, усугублять повреждения ЭГК и способствовать переходу органной дисфункции в недостаточность. Поэтому ИТТ рассматривается как самостоятельная область медицинских знаний и является одной из наиболее дискуссионных тем медицины. Сегодня жидкостная реанимация является первой терапевтической интервенцией в лечении геморрагического шока (A. Bougle et al., 2013).

Имеются существенные доказательства того, что определенные типы жидкостей, используемые для жидкостной реанимации, могут независимо ухудшать результаты лечения (K. Raghunathan et al., 2014). Это подтверждает востребованность концепции дифференцированной внутривенной инфузионной терапии, разработанной R. Zander и соавт. в 2005 году, согласно которой дифференцированная внутривенная ИТТ направлена либо на внеклеточный (жидкостное замещение), либо на внутрисосудистый (объемное

Продолжение на стр. 32.

Таблица 1. Классификация кровопотери (П.В.Брюсов, 1996)		
По виду	• травматическая; • патологическая; • искусственная	• раневая, операционная; • заболевания, патологические процессы; • эксфузия, лечебные кровопускания
По скорости развития	• острая; • подострая; • хроническая;	• >7% ОЦК за час; • 5-7% ОЦК за час; • <3% ОЦК за час
По объему	• малая; • средняя; • большая; • массивная; • смертельная	• 0,5-10% ОЦК (0,5 л); • 10-20% ОЦК (0,5-1,0 л); • 21-40 ОЦК (1,0-2,0 л); • 41-70% ОЦК (2,0-3,5 л); • >70% ОЦК (>3,5 л)
По степени гиповолемии и вероятности развития геморрагического шока	• легкая; • умеренная; • тяжелая; • крайне тяжелая	• дефицит ОЦК 10-20%, ГО <30%, шок нет; • дефицит ОЦК 21-30%, ГО от 30-45%, шок развивается при длительной гиповолемии; • дефицит ОЦК 31-40%, ГО от 46-60%, шок неизбежен; • дефицит ОЦК >40%, ГО >60%, шок; • терминальное состояние

Примечания: ГО — глобулярный объем.

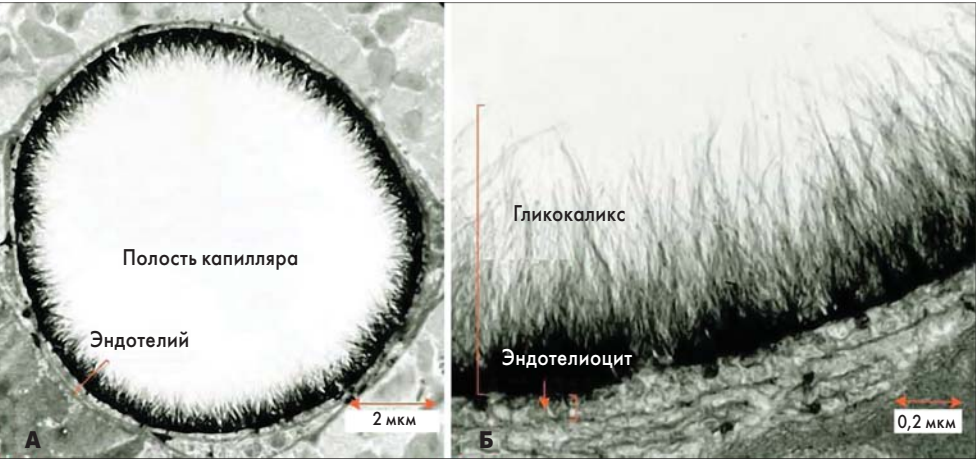


Рис. 1. Морфологическая структура гликокаликса (M. Bernard van den Berg, M. Nieuwdorp, E. Stroes et al. Endothelial Luminal Glycocalyx. P. 689. In: Aird W.C., Ed. Endothelial Biomedicine, Cambridge University Press. 2007. 1500 p.)

Е. Н. Клигуненко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро

Этиопатогенетические принципы восполнения кровопотери

Продолжение. Начало на стр. 31.

замещение) объем, либо на объем как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости (электролитное замещение). И если применяемый для восполнения дефицита внутрисосудистого объема раствор (объемное замещение) должен содержать как коллоидно-онкотические, так и осмотические компоненты, то раствор, корректирующий дефицит внеклеточного объема (жидкостное замещение), должен по электролитному составу соответствовать плазме и одновременно содержать все осмотически активные компоненты.

Поскольку движение жидкости с растворенными в ней веществами между различными водными пространствами организма происходит по законам осмоса и под действием основных сил (осмотического, гидростатического, онкотического давления), врач должен четко понимать, как пройдет распределение применяемых растворов между водными секторами организма. N.Z. Dileep и соавт. (2013) показали, что для увеличения объема плазмы на 1 л необходимо ввести различные объемы коллоидов и кристаллоидов (табл. 2).

Избыточное введение несбалансированных солевых растворов способствует резкому увеличению объема и отеку интерстиция, а растворы глюкозы формируют не только интерстициальный, но и внутриклеточный отек. Поэтому поддержание внутрисосудистого объема и перфузии тканей при кровопотере необходимо проводить с учетом международных рекомендаций относительно типа раствора и его дозы (Е.А.К. Hoste et al., 2014; K. Mahashwart, 2016).

Характеристика препаратов для лечения кровопотери

Восполнение дефицита ОЦК, как правило, начинают с кристаллоидных растворов, в состав которых входят растворенные в воде электролиты (0,9% раствор NaCl, растворы Хартмана, Рингера-Лактата, Рингера-малата, стерофундин). В зависимости от компонентности их дифференцируют на:

- несбалансированные (0,9% раствор NaCl);
- частично сбалансированные (растворы Хартмана, Рингера-Лактата, Рингера-малата, Рингера-ацетата);
- полностью сбалансированные (стерофундин ISO, Рингера-малат).

0,9% раствор NaCl представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. В 1 л раствора содержится 9 г натрия хлорида. При внутривенной инфузии раствор

быстро перемещается из сосудистого русла в интерстициальное пространство и внутрь клеток. Плазмозамещающий (волемический) коэффициент раствора равен 0,22; период полувыведения составляет около 40 минут. Содержание Na^+ превышает концентрацию его в плазме на 10%, Cl^- — на 50%. Раствор не содержит других электролитов и донаторов резервной щелочности.

Неконтролируемое повышение концентрации Na^+ в плазме крови приводит к развитию гиперосмолярности и переходу жидкости из интерстициального, а затем и клеточного пространства организма в сосудистое русло. Это не только увеличивает в нем объем жидкости, но и создает угрозу внутриклеточных дегидратации и гиперкалиемии. Поэтому согласно рекомендациям NICE (2014) во время проведения внутривенной инфузионной терапии у взрослых преимущество необходимо отдавать кристаллоидным растворам с содержанием Na в границах его плазменной концентрации (130-154 ммоль/л).

Однако самую большую опасность представляет высокая концентрация Cl^- в растворе. Cl^- является основным анионом внеклеточной жидкости, влияющим на кислотно-щелочное состояние крови. Так, метаанализ, проведенный D. Orbeogo Cortes и соавт. (2014), включал 37 клинических исследований. В ходе анализа ученые установили, что введение неограниченного (>2 л) объема 0,9% раствора NaCl способствует развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. В двойных слепых рандомизированных исследованиях N.S. Nuraei и соавт. (2010), D.F. Hadimioglu и соавт. (2008) установлено достоверное увеличение плазматической концентрации Cl^- и снижение pH крови после введения 0,9% раствора NaCl. В больших двойных слепых проспективных исследованиях (N.S. Nuraei et al., 2010; B.U. Wu et al., 2011; M.P. Modi et al., 2012) установлена прямая корреляция между формированием гиперхлоремического ацидоза и нарушением почечного кровотока и гломерулярной фильтрации. Клинически это проявляется симптомами повышения объема интерстициальной жидкости и острой дисфункцией почек. Lobo и соавт. (2002) доказали, что введение больших объемов 0,9% раствора NaCl удлиняло сроки восстановления моторики кишечника, создавало условия для развития синдрома интраабдоминальной гипертензии, увеличивало сроки заживления анастомозов и послеоперационных ран. Клинические

исследования D.A. Brandstrup и соавт. (2003), D.S. Schotola и соавт. (2012) выявили снижение сократимости миокарда и ответа на инотропную поддержку при инфузии 0,9% раствора NaCl. Таким образом, несбалансированный по отношению к плазме 0,9% раствор NaCl при неконтролируемом по объему введении оказывает на организм целый ряд негативных влияний.

К частично сбалансированным растворам относят растворы Рингера-Лактата и Хартмана. Их плазмозамещающий (волемический) коэффициент равен 0,3, а период полувыведения составляет приблизительно 40 минут. В качестве щелочного резерва в них используется лактат (молочная кислота).

Лактат — первый органический ион, который использовали для достижения сбалансированности кристаллоидных растворов. Метаболизм лактата — энергетический процесс и требует большого количества кислорода (1 моль лактата потребляет 3 моля O_2). Внутривенный глюконеогенез лактата прекращается при pH $\leq 7,1$ или BE — 15 ммоль/л. Возникающая печеночная дисфункция быстро увеличивает концентрацию лактата вплоть до критической (8 ммоль/л), что ассоциируется с высокой вероятностью неблагоприятных исходов.

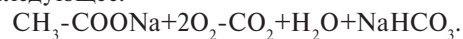
В клинических испытаниях M.V. Karaca и соавт. (2006), C.S. Chanimov и соавт. (2006), A.H. O'Malley и соавт. (2008), а также других исследователей доказана возможность эффективной коррекции метаболического ацидоза растворами Хартмана и Рингера-Лактата без развития клинически значимого ацидоза, что связывали с наличием у растворов щелочного резерва (Лактата) и щелочным pH. Однако при тканевой гипоксии, когда синтез Лактата превышает его потребление, возникает избыточное накопление молочной кислоты, или гиперлактатемия.

Гиперлактатемия нарушает метаболизм глюкозы в митохондриях и способствует дисфункции печени (D.J. Taylor et al., 1992; N.E. Madias, 1986; G.S. Hall, 2010). Лактацидоз увеличивает частоту сердечных сокращений (pH >7,2), снижает контрактильность миокарда (pH <7,1), сосудистый ответ на катехоламины, почечно-печеночный кровоток. При этом повышается минутная вентиляция, возникает диспноэ, снижаются податливость диафрагмы (K.J. Gunnerson et al., 2006; B.X. Levy et al., 2008) и мозговой кровоток, что изменяет психический статус больных (O.V. Kruse et al., 2013). Поскольку все критические состояния сопровождаются помимо тканевой гипоксии еще и лактацидозом, это ограничивает возможность применения частично сбалансированных электролитных растворов.

К сбалансированным кристаллоидным растворам относят растворы (табл. 3), содержащие плазменную концентрацию всех электролитов и безопасный

щелочной резерв, подвергающийся быстрому метаболизму без высокого потребления O_2 (ацетат, малат, уксусная, яблочная и янтарная кислоты).

Ацетат (CH_3COO^-) играет важную роль в углеводном и липидном обмене. Его метаболизм происходит в основном в мышечной ткани. Любой метаболический путь должен быть электронейтрален по балансу. Ацетат представляет собой основание и, следовательно, после присоединения H^+ окисляется уксусной кислотой. На 1 моль уксусной кислоты требуется 2 моля O_2 . Химическое уравнение реакции ацетата натрия с кислородом следующее:



Влияние ацетата можно обобщить следующим образом: «Ацетат замещает жиры как окислительное топливо». Все ткани имеют ферменты, необходимые для метаболизма ацетата. Ощелачивающий эффект ацетата проявляется очень быстро: концентрация HCO_3^- увеличивается спустя 15 мин после начала его внутривенного введения. Ацетат является источником энергии, поставляющим 209 ккал/моль. Таким образом, ацетат имеет ряд значительных преимуществ по сравнению с другими метаболизируемыми анионами.

Малат изучен недостаточно. При потреблении 1,5 моля O_2 1 моль малата метаболизирует до 2 молей бикарбоната натрия. В результате ощелачивающее действие наступает намного медленнее, чем у ацетата, что является показанием к сочетанному их применению.

На международном фармакологическом рынке сбалансированные кристаллоиды представлены растворами Плазмалит А, Плазмалит Р, Плазмалит-148, йоностерил, стерофундин, стерофундин ISO, Рингера-малат, реамберин.

Электролитный состав растворов стерофундин ISO и Рингера-малата соответствует плазме по количественному содержанию ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- . В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании K. Hafizah и соавт. (2015) указывают на минимизацию угрозы развития гиперхлоремического ацидоза при использовании стерофундина ISO у больных некардиохирургического профиля. H. Kim и соавт. (2013) в двойном слепом сравнительном исследовании эффективности сбалансированных и несбалансированных кристаллоидов при трансплантации почек показали отсутствие кислотно-щелочных и электролитных нарушений у больных с тяжелой травмой при использовании сбалансированных кристаллоидных растворов. Мультицентровое двойное слепое кластерное рандомизированное исследование эффективности периперационного применения сбалансированных и несбалансированных растворов (SPLIT, 2015) с участием 2262 пациентов не выявило статистически значимых изменений

Таблица 2. Объемы различных растворов, необходимые для компенсации дефицита 1 л плазмы (N.Z. Dileep et al., 2013)

Препарат	Объем инфузии, мл	Увеличение интерстициального объема, мл	Увеличение внутриклеточного объема, мл
5% альбумин	1400-1500	400-500	0
25% альбумин	250	-750	0
6% ГЭК 450/07	1400-1500	400-500	0
Желатина сукцинат	1400-1500	400-500	0
Раствор Хартмана или 0,9% раствор NaCl	4000-5000	3000-4000	0
5% раствор декстрозы	12000-14000	300-400	9000-10000

Примечание. ГЭК — раствор гидроксипропилкрахмала.

Таблица 3. Анализ состава и свойств полностью сбалансированных кристаллоидных растворов

Параметр	Плазма	Стерофундин ISO	Рингера-малат	Реамберин
Na^+ (ммоль/л)	135-145	145	145	147,2
Cl^- (ммоль/л)	95-105	127	127	109
$\text{Na}:\text{Cl}$ (ммоль/л)	1,28:1-45:1	1,1:1	1,1:1	-
K^+ (ммоль/л)	3,5-5,3	4	4	4,0
Малат				0
Сукцинат-ион			-	44,7
N-метилглюкаммоний ион	0	0	0	44,7
HCO_3^- (щелочной резерв)	24-32	24	29	-
Ca^{2+} (ммоль/л)	2,2-2,6	2,5	2,5	0
Mg^{2+} (ммоль/л)	0,87-1,2	1	1	1,2
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-5,5	0	0	0
pH	7,35-7,45	5,1-5,9	5,1-5,9	0
Осмолярность	275-295	309	309	313

электролитного и кислотно-щелочного состояний, а угроза гиперхлоремического ацидоза была минимальной.

Таким образом, применение сбалансированных кристаллоидных растворов значительно снижает риск развития гиперхлоремического ацидоза и интерстициального отека тканей, минимизирует риски формирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, сокращает время нахождения больных на искусственной вентиляции легких, предотвращает развитие послеоперационного илеуса и острой почечной дисфункции, ускоряет заживление ран и снижает выраженность болевого синдрома. Тем самым уменьшается степень структурных повреждений органов-мишеней, формирующих СПОН. Поэтому гайдлайн «Внутрисосудистая объемная терапия у взрослых», принятый научными медицинскими обществами Германии в 2016 году, и Консенсус по периперативной гемодинамической терапии у пациентов некардиохирургического профиля (SAESP, Бразилия, 2016) рекомендуют проводить объемное инфузионное замещение у взрослых пациентов сбалансированными кристаллоидными и/или сбалансированными коллоидными растворами (уровень доказательности В).

Поскольку большая по объему и стремительная кровопотеря по своей сути является острой и абсолютной гиповолемией и сопровождается потерей как внутрисосудистого, так и внеклеточного объемов, для восполнения их дефицита необходимо проводить и жидкостное (коррекция внеклеточного объема), и объемное (коррекция внутрисосудистого объема) замещение.

Для объемного замещения используют коллоидные растворы, содержащие как коллоидно-онкотические, так и осмотические компоненты. Эти растворы дифференцируют на искусственные (ГЭКи, желатин) и естественные (альбумин). Введенные внутривенно, изоонкотические коллоиды почти полностью остаются внутри незаполненной сосудистой системы (M. Rehm et al., 2000; M. Jacob et al., 2012), что позволяет быстро стабилизировать гемодинамику пациентов в начальную (6 ч) стадию острого гиповолемического шока и является важнейшей частью лечения (E. Rivers et al., 2001; D. Chappel et al., 2013).

Растворы ГЭК

ГЭК – природные полисахариды, получаемые из амилопектинового крахмала, либо из клубней картофеля (пентастарчи), либо из зерен кукурузы восковой спелости (гетастарчи). Крахмал – это полимер глюкозы с разветвленной структурой, он плохо растворим и быстро метаболизируется α-амилазой. Чтобы сделать молекулу крахмала более растворимой и повысить ее устойчивость в кровотоке (D. Totoda et al., 2014), гидроксильную часть молекулы крахмала заменили гидроксипропилированным остатком.

Основные характеристики ГЭК:

- степень молярного замещения. Это отношение гидроксипропилированной

части молекулы к незамещенной части или количество гидроксипропилированных групп на 10 глюкозных остатках амилопектина (0,6 – гексакрахмал; 0,5 – пентакрахмал; 0,4 – тетракрахмал). Молекула ГЭК с более низкой степенью замещения быстрее элиминируется из русла, что уменьшает риск нежелательных последствий;

- характер замещения или отношение C2/C6. Представляет расположение атома углерода скелетона глюкозы, где преимущественно появляется замещение (гидроксипропилирование). Чем ниже соотношение, тем меньше устойчивость к α-амилазе, меньше время циркуляции в русле и ниже кумуляция препарата в тканях;

- молекулярная масса (450, 200, 130 кД). Чем больше масса, тем дольше молекула циркулирует в русле, а следовательно, увеличивается выраженность побочных эффектов (кумуляция, нефротоксичность, негативное влияние на гемостаз).

По величине молекулярной массы выделяют три поколения ГЭК:

I поколение – молекулярная масса равна 450 кД, степень молярного замещения – 0,6-0,7(стабизол);

II поколение – молекулярная масса равна 200-240 кД, степень молярного замещения – 0,5-0,6 (рефортан, гекодез);

III поколение – молекулярная масса равна 130 кД, степень молярного замещения составляет 0,4 (кукуруза) или 0,42 (картофель). К этому поколению относятся гекотон, волювен, тетраспан.

При сохранении активности волемиического действия низкие молекулярная масса, степень и характер замещения предопределили наиболее высокий профиль безопасности у ГЭК III поколения (Zander, 2009; N. Dileep, Lobo et al., 2013), который дополнительно повысился при растворении ГЭК 130/04 в сбалансированном электролитном растворе (тетраспан 6%, V. Braun).

Тетраспан 6% изотоничен, что исключает перемещение жидкости во внутриклеточное пространство и развитие таких осложнений, как гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга, дыхательная недостаточность. Препарат изоионен, это предупреждает развитие таких ятрогенных нарушений электролитных расстройств, как гиперхлоремический ацидоз, снижение концентрации кальция, удлинение времени свертываемости крови. Тетраспан 6% сохраняет кислотно-основной баланс благодаря содержанию носителей резервной щелочности (ацетат, малат) в количестве, эквивалентном емкости гидрокарбонатного буфера крови. Он также оказывает влияние на системный воспалительный ответ, уменьшая секрецию провоспалительных интерлейкинов, снижая уровень экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул (sVCAM-1). Это уменьшает органно-системную дисфункцию.

Детально преимущества и недостатки растворов ГЭК представлены в таблице 4.

Метаанализ накопления ГЭК, проведенный M.L.N.G. Malbrain (2014), включал 37 клинических и 11 экспериментальных исследований. Локализация накопления ГЭК в коже была выявлена в 11 исследованиях, в почках – в 12,

Таблица 5. Сравнительная характеристика состава препаратов желатины				
Показатели	Плазма	Гелофузин	Геласпан	Волютенз (гелафузал)
Na ⁺ , ммоль/л	143	145	151	130
K ⁺ , ммоль/л	4	-	4	5,4
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,5	-	1	0,9
Mg ²⁺ , ммоль/л	1,25	-	1	1
Cl ⁻ , ммоль/л	103-105	121	103	85
HCO ³⁻ , ммоль/л	24	-	-	-
Лактат, ммоль/л	1,5	-	-	-
Ацетат, ммоль/л	-	-	24	27
Теоретическая осмолярность, ммоль/л	291	274	284	216-273
Коллоид	-	Модифицированный желатин	Модифицированный желатин	Модифицированный желатин
Содержание желатина, г/л	-	40	40	40

в печени – в 8, в костном мозге – в 5. При этом длительность накопления ГЭК в коже составляла >8 лет, в почках – 10 лет. Было показано, что распределение ГЭК по органам сопоставимо у людей и животных (C.J. Wiederman et al., 2014), а введение ГЭКов может повысить риск развития острой печеночной недостаточности и необходимость в проведении заместительной почечной терапии; доза раствора ГЭК, превышающая 10 мл/кг, создает угрозу нестабильности гемостаза.

Однако, несмотря на опасения относительно нежелательных влияний на гемостаз, функцию почек, кумуляцию в тканях, применение растворов ГЭК возможно по определенным показаниям (острый период гиповолемического шока) с ограничением дозы (не более 10 мл/кг) и по сопутствующей патологии (исходная патология почек).

Растворы желатины

Желатин – это макромолекулярный белок, полученный из тканей млекопитающих. Поскольку желатин может быть растворен в различных солевых растворах, сегодня выделяют сбалансированные (геласпан, волютенз) и несбалансированные (гелофузин) его препараты. Их характеристика представлена в таблице 5.

Желатин производят из коллагеновой ткани (хрящей) крупного рогатого скота методом термической дегидратации, гидролиза и сукцинирования. По этой причине в некоторых работах раствор называют сукцинированным желатином.

В отличие от модифицированного жидкого желатина, глобулярная молекула которого имеет слабый отрицательный заряд и активно проходит через поры сосудистой мембраны, сукцинированные молекулы модифицированного желатина имеют выраженный электроотрицательный заряд. Вместе с тем вытягивание протеиновых цепей обуславливает увеличение их объема, что затрудняет прохождение молекул через поры сосудистой стенки. Это обеспечивает стабильность и устойчивость волемиического и гемодинамического эффекта препарата, который сопоставим с таковым у 6% ГЭК 130 и у 5% альбумина (D.N. Lobo et al., 2010). Однако, в отличие от ГЭКов, препарат меньше влияет на функцию почек (P. Schortgen et al., 2001). В то же время препараты желатины практически не влияют на гемостаз, это объясняет их предпочтительное использование для восполнения острой кровопотери. Таким образом, сукцинированный желатин является препаратом выбора у пациентов с исходной гипокоагуляцией и поражением почек.

При острой (>7% ОЦК за 1 ч) по быстрой скорости развития, большой (до 40% ОЦК) или массивной (41-70% ОЦК) по объему

и тяжелой по степени гиповолемии и вероятности развития геморрагического шока кровопотере эффективное лечение невозможно без агрессивной коррекции волемиического статуса не только сбалансированными (или частично сбалансированными) кристаллоидами, искусственными (растворы желатина, ГЭК) и естественными (растворы сывороточного человеческого альбумина) коллоидами, но и компонентами и препаратами крови. При этом чрезвычайно важно соблюдать качественный и количественный состав последних.

Если в 2007 г. в Оксфордском пособии по анестезиологии (K.G. Almap, I.H. Wilson) восполнение дефицита ОЦК при кровопотере рекомендовали начинать с кристаллоидов, коллоидов и эритроцитарной массы (ЭМ), а потом вводить свежезамороженную плазму (СЗП) в соотношении: 1 доза СЗП на 6 доз ЭМ, то с 2009 г. стратегия восполнения меняется. Основанием для этого послужила разработанная в 2005 г. Институтом хирургических исследований Армии США (г. Сан-Антонио, Техас) стратегия «damage control resuscitation» (DCR) для военной медицины и последующее внедрение ее в гражданскую медицину. Именно благодаря этой стратегии при лечении гражданской поли травмы удалось в 1-е сут снизить летальность с 87,5 до 26%, в 30-е – с 57 до 27%. Не было увеличения смертности вследствие СПОН среди пациентов, которым восполняли кровопотерю по этой схеме (J. Duchesne et al., 2008; J. Holcomb et al., 2008; M. Borgman et al., 2007).

Суть стратегии DCR сводится к изменению отношения между СЗП и ЭМ до 1:1 или 1:1,5 и к раннему введению СЗП. Было доказано, что раннее введение СЗП увеличивает прокоагулянтную активность и антитромботический потенциал крови (D. Bolliger et al., 2010; J. Roback et al., 2010), а смесь из 1 единицы ЭМ (250 мл), СЗП (250 мл) и тромбомассы имеет 29% гематокрита (Ht), ее протромбиновый индекс (ПТИ) равен 62%, а количество тромбоцитов в ней достигает 85×10⁹/мл. Это обеспечивает снижение риска коагуляционных нарушений и стабильный эффект терапии (K. Sihler, L. Napolitano, 2010; D. Shegovskikh et al., 2011). Поэтому рекомендовано раннее введение криопреципитата на фоне раннего введения СЗП и антифибринолитиков (C. Solomon et al., 2010; H. Shakur et al., 2010).

СЗП – человеческая донорская плазма, сепарированная из цельной крови или полученная путем плазмафереза, – стала доступной с 1941 года, и ее клиническое применение стабильно возрастает. Главным ее преимуществом

Продолжение на стр. 34.

Таблица 4. Преимущества и недостатки растворов ГЭК (D. Toyoda et al., 2014, в модификации авторов)	
Преимущества	Недостатки
• Более низкий, чем у кристаллоидов, объем инфузии для обеспечения гемодинамического эффекта. • Длительное сохранение увеличенного объема плазмы. • Менее выраженные периферические отеки. • Защита эндотелия	• Почечная дисфункция (дексран>ГЭК>альбумин). • Коагулопатия (ГЭК 450 >ГЭК 130>альбумин). • Отек легких (синдром капиллярной утечки). • Кожный зуд (ГЭК > декстран>альбумин). • Анафилаксия (дексран>ГЭК>альбумин). • Более высокая стоимость (альбумин>другие синтетические коллоиды). • Кумуляция в тканях (ГЭК 450>ГЭК 200>ГЭК 130)

Е. Н. Клигуненко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Этиопатогенетические принципы восполнения кровопотери

Продолжение. Начало на стр. 31.

перед другими коллоидами является содержание коагуляционных факторов. Каждая единица СЗП (250 мл) содержит 500-1000 мг фибриногена. Начальная доза введения препарата составляет 10-15 мл/кг, но суммарная не должна превышать 20 мл/кг. Активность факторов коагуляции в СЗП зависит от их концентрации в крови донора. В отличие от кристаллоидов СЗП уменьшает проницаемость эндотелия. СЗП должна вводиться согласно АВО-совместимости. Инфузия СЗП увеличивает коллоидно-осмотическое давление плазмы крови, способствует уменьшению интерстициального отека, препятствует развитию ДВС-синдрома и является основным компонентом его терапии. Комплекс мер по лечению и профилактике потенциальной или явной коагулопатии включает:

1. Визуальную оценку операционного поля (наличие капиллярного кровотечения является признаком коагулопатии).

2. Лабораторный мониторинг коагулопатии (подсчет количества тромбоцитов, определение уровней гематокрита (Ht), гемоглобина (Hb), фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) каждый час).

3. Применение для лечения избыточного фибринолиза:

- транексамовой кислоты (первоначальная доза — 1,0 г за 10 мин внутривенно, в дальнейшем инфузия 1,0 г за 8 ч);
- аprotинина (от 50 до 600 000 МЕ внутривенно капельно в физиологическом растворе).

4. Введение криопреципитата.

5. Введение СЗП.

6. Введение тромбоконцентрата.

7. Введение искусственных факторов свертывания крови (концентрат

протромбинового комплекса (КПК) и рекомбинантного активированного фактора VII — rFVIIa) при кровотечении, рефрактерном к лечению.

Криопреципитат — содержит криоглобулиновую фракцию плазмы крови, выделенную из свежезаготовленной крови и сконцентрированную в объеме 10-20 мл. Создан в 1964 г. Judirh Graham Pool (1919-1975). Содержит: фактор VIII — 90 МЕ, фибриноген — 250 мг, фактор Виллебранда, фибронектин, IgA, IgG, ингибиторы фибринолиза. 2 единицы криопреципитата (40 мл) соответствуют 1 дозе СЗП (250 мл), что позволяет обеспечить рестриктивный тип кровезамещения.

Показания к введению криопреципитата:

- уровень фибриногена, равный 1,0-0,8 г/л, при наличии капиллярного кровотечения;
- коррекция избыточной капиллярной кровоточивости у пациентов с массивными трансфузиями при невозможности быстрого определения уровня фибриногена;
- врожденный дефицит фибриногена.

Начальная доза введения: 1 единица на 10 кг массы тела.

В последнее время на фармакологическом рынке появляется все больше препаратов, содержащих высокую и строго дозированную концентрацию факторов свертывания. Среди них в Украине наибольшее распространение получил **концентрат протромбинового комплекса**.

КПК человека содержит несколько факторов свертывания: фактор II — 220-760 МЕ, фактор VII — 180-480 МЕ, фактор IX — 500 МЕ, фактор X — 360-600 МЕ, а также комплекс антикоагулянтов: протеин S — 140-640 МЕ, протеин C — 140-620 МЕ, гепарин — 100-250 МЕ. Общее содержание белка составляет 260-820 мг.

Фактически препарат представляет собой концентрированную СЗП, однако с ограниченным и строго дозированным набором факторов свертывания. Сравнительная характеристика СЗП и КПК человека и содержание факторов свертывания в этих препаратах представлены в таблицах 6 и 7.

Как видно из таблицы 7, содержание каждого фактора и белков в препарате Октаплекс превышает количество таковых в СЗП в 25 раз. Это подтверждается исследованиями L.L. Holland, J.P. Brooks (2006), установившими, что для изменения величины МНО с 1,7 до 1,3 необходимо 2 л плазмы или 1-2 дозы КПК.

Показания к введению препарата:

1. Лечение кровотечений.

2. Предоперационная профилактика и лечение кровотечений на фоне приобретенного дефицита факторов свертывания крови (лечение антагонистами витамина К).

3. Предоперационная профилактика и лечение кровотечений при врожденном дефиците II и X факторов свертывания крови.

Технология введения КПК:

- рассчитать необходимую дозу по формуле: $X \times ME \times KPK = (\text{протромбиновый индекс } N - \text{протромбиновый индекс больного}) \times \text{вес больного (кг)} \times 0,5$;
- ввести внутривенно струйно от 1 до 3 доз (1-3 флакона), или от 500 до 1500 МЕ;
- при отсутствии эффекта повторно ввести препарат через 20 мин.

Разовая доза препарата не должна превышать 3000 МЕ.

При лечении массивной кровопотери доза КПК, как правило, определяется эмпирически. Обычно введение 30 МЕ/кг КПК купирует геморрагический синдром (Е.М. Шифман и соавт., 2016).

Появляется все больше научных работ, свидетельствующих об эффективности КПК при дилуционной коагулопатии и массивной кровопотере, травме, оперативных вмешательствах, в акушерстве. Так, D. Bruce и T.J.C. Nokes (2008) показали, что введение КПК позволило выполнить кардиохирургические операции у больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, которое не удалось купировать переливанием компонентов крови. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78% больных, на 64% уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов, на 23% — в СЗП, на 22% — в концентрате тромбоцитов, на 70% — в криопреципитате.

В последнее время назначение фибриногена и/или КПК в качестве первой линии терапии ассоциируется со снижением частоты интраоперационного переливания крови. Более того, отмечается снижение также частоты массивного переливания, повторной ревизии и тромбоцистических/тромбоэмболических событий (K. Gorlinger, 2011). В исследовании Vrigina Arnekan (2012) КПК применялся не по утвержденным показаниям для лечения обильного кровотечения после операции с искусственным кровообращением. Было обследовано 677 больных, в исследования включено 77 (11,4%) пациентов. Все они были разделены на 3 группы: пациентам 1-й (n=24) был назначен КПК, 2-й (n=26) — СЗП, участники 3-й (n=27) получали оба препарата. Средняя доза КПК для 1-й группы составила $10,0 \pm 3,5$ МЕ/кг, в то время как в 3-й группе этот показатель был равен $14,1 \pm 1,2$ МЕ/кг ($p=0,09$). За исключением фибриногена, изменения протромбинового времени, АЧТВ и количества тромбоцитов со временем были сопоставимыми для всех трех групп. У одного пациента из 2-й группы произошел

инфаркт мозга. После анализа результатов исследования сделан вывод, что назначение низких доз КПК существенно уменьшает кровотечение после операции с искусственным кровообращением.

В ретроспективном экспериментальном комплексном исследовании (C. Manuela, 2012) оценивались клиническое применение и эффективность (по уровню снижения МНО) терапии КПК. В течение 4 лет было осуществлено 1194 введения КПК у 1152 пациентов (у 69,2% — для проведения пероральной антикоагулянтной терапии; у 17,3% — для лечения дисфункции печени; у 10,2% — при неконтролируемом кровотечении). Средняя доза препарата составила $20,37 \pm 7,00$ МЕ/кг. Результаты исследования показали, что КПК эффективно и существенно снижает показания МНО у пациентов, требующих восстановления коагуляции крови. Так, средний показатель МНО до лечения составлял $4,52 \pm 3,16$ по сравнению с $1,57 \pm 0,73$ после окончания терапии ($p < 0,0001$). КПК благотворно влиял на лечение пероральными антикоагулянтами и не приводил к возникновению тромбоэмболических осложнений. Успешным оказался и прием КПК в большинстве случаев кровотечений у пациентов с дисфункцией печени.

КПК применялся при акушерских кровотечениях у пациенток с приобретенным и врожденным дефицитом факторов свертывания крови (C. Lagrain, 1994; S.A. Shobeiri et al., 2000). В случае массивной кровопотери применение КПК обоснованно, если все остальные варианты терапии исчерпаны (рекомендации Королевского колледжа акушеров и гинекологов, 2016, рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии, 2016). В работе G. Michalska-Krzanowska (2014) проанализированы 4 случая применения КПК при кровотечениях, связанных с гипотонией матки после родов, после операции кесарева сечения, при приращении плаценты и самопроизвольном аборте. Общий объем кровопотери колебался от 1250 до 2300 мл. Эффективная доза препарата составляла 1000-1500 МЕ. Никаких нежелательных явлений, связанных с введением КПК, выявлено не было. Автор приходит к выводу, что своевременное введение КПК разрывает порочный круг, обусловленный гемодилюцией и коагулопатией, и снижает затраты на лечение.

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым периперационным кровотечением (2013) при эмболии околоплодными водами на фоне вагинального родоразрешения образование стабильного сгустка достигалось введением транексамовой кислоты, концентрата фибриногена, тромбоцитов и КПК, а также эритроцитарной массы и СЗП в отношении 1:1 под контролем тромбоэластографии (T. Anneske et al., 2010). В настоящее время продолжается изучение эффективности применения КПК в сочетании с концентратом фибриногена при послеродовых кровотечениях с объемом кровопотери от 2000 до 3000 мл (NCT01 910675).

К искусственным факторам свертывания крови относят также rFVIIa.

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым периперационным кровотечением (2013) применение rFVIIa рекомендуется рассмотреть в качестве последнего варианта лечения в силу риска тромбоэмболических осложнений (уровень доказательности 1B). До назначения rFVIIa следует оптимизировать концентрацию фибриногена и количество тромбоцитов (уровень доказательности 2C).

Таблица 6. Сравнительная характеристика СЗП и КПК

СЗП	КПК
Необходим выбор групповой принадлежности	Отсутствие групповой принадлежности
Необходимы большие объемы для переливания, минимум 15 мл/кг ~1000 мл	Малый объем, 40-80 мл
Инфузия длится >1 ч	Быстрая инфузия — 15-20 мин
Различное содержание факторов свертывания крови	Стандартное содержания факторов свертывания (1:1:1:1 отношение FII, FVII, FIX, FX)
Непредсказуемый эффект	Предсказуемый эффект
Медленный процесс достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО)	Быстрое достижение эффекта: 10 мин
Отсутствует гарантированная вирусная инаktivация	Гарантированная вирусная инаktivация
Возможен риск посттрансфузионных реакций: респираторный дистресс-синдром, анафилаксия	Минимальный риск трансфузионных реакций

Таблица 7. Содержание факторов в СЗП и в КПК (С.-Е. Dempfle, 2010)

	СЗП (в МЕ/мл)	КПК (в МЕ/мл)
Фактор II	0,65-1,54	14-38
Фактор VII	0,62-1,65	9-24
Фактор IX	0,45-1,48	25
Фактор X	0,68-1,48	18-30
Протеин С	0,58-1,64	7-31
Протеин S	0,56-1,68	7-32

Показания к введению препарата:

1. Гемофилия (независимо от наличия ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX).

2. Дефицит VII фактора свертывания крови.

3. Тромбоцитопатии (болезнь Виллебранда III тип, болезнь Гланцмана, синдром Бернара-Сулье).

4. Тромбоцитопения, рефрактерная к введению тромбоцитарной массы.

rFVIIa рекомендовано вводить до развития метаболических осложнений, тяжелого ДВС-синдрома, повреждения органов (СПОН, ОРДС) вследствие тяжелой гипоксии. rFVIIa должен быть использован, когда кровотечение продолжается, несмотря на введение: СЗП (5-10 мл/кг), криопреципитата (1-1,5 дозы/10 кг), тромбоцитарной массы (1 доза/10 кг), эритроцитарной массы (4-6 доз) или в тех случаях, когда возникает рецидив кровотечения и в лабораторных показателях: протромбиновое время или АЧТВ превышают в $\geq 1,8$ раза средние значения, уменьшено количество тромбоцитов ($< 50 \times 10^9$ /л), снижен уровень фибриногена ($< 0,6-1,0$ г/л).

Важным компонентом лечения кровопотери, безусловно, является **аллогенная трансфузия крови**. Доказано, что она достоверно увеличивает выживаемость только в двух когортах больных: с активным кровотечением и активной ишемией миокарда. При политравме для снижения летальности необходимо максимально быстро выявлять пациентов, нуждающихся в массивной гемотрансфузии, так как незамедлительное вмешательство позволяет предотвратить развитие коагулопатии (S.M. Bhananker et al., 2011; L.J. Kaplan, 2015). Этот тезис полностью применим к кровотечениям в акушерской практике. Трансфузию эритроцитарной массы используют для восстановления доставки O_2 к тканям. То есть целью трансфузии является не восстановление специфического (произвольного или «пускового») уровня гемоглобина, она направлена на достижение физиологических показателей, а продолжающееся кровотечение и/или чрезмерное увеличение объема инфузионной терапии снижают ожидаемое увеличение количества эритроцитов.

Показания к трансфузии эритроцитов:

1. Клинические признаки гипоксии/дизоксии.

2. Проявления гипоперфузии на фоне лактат-ацидоза и повышения дефицита оснований (без предшествующего гиперхлоремического метаболического ацидоза).

3. Активное кровотечение с развивающимся шоком.

4. Невозможность остановки кровотечения хирургическими методами вследствие анатомических особенностей, коагулопатии, в полевых условиях оказания помощи.

Введение эритроцитарной массы необходимо продолжать до полного контроля над кровотечением, поскольку только это может продлить жизнь больного. Причем в большинстве рекомендаций (AAGBI guidelines, 2016; TCCC Guidelines Change, 2014) подчеркивается, что эритроциты 0 (I) группы должны быть всегда готовы для неотложной трансфузии в случае жизнеугрожающего кровотечения. Детям и женщинам детородного возраста рекомендовано использовать 0 (I) Rh отрицательные эритроциты, а у взрослых мужчин могут быть использованы 0 (I) Rh положительные эритроциты. Однотипная кровь при массивной кровопотере должна быть готова к введению в течение 15-20 мин после получения образца крови. Причем в тактической военной медицине рекомендовано при геморрагическом шоке применять цельную одноклассную кровь непосредственно

на поле боя. И если 25 лет назад оптимальным считалось достижение в результате гемотрансфузии уровня Hb — 100 г/л, Ht — 30%, то с ростом понимания рисков от гемотрансфузии взгляды изменились. Особую роль в этом сыграла разработка рестриктивной стратегии кровевосполнения у стабильных взрослых и детей (J.L. Carlson et al., 2012). R. Hebert и соавт. (1999) сравнивали две тактики гемотрансфузии: либеральную (показанием к трансфузии крови был уровень Hb $< 100-110$ г/л) и ограничительную (уровень Hb $< 70-80$ г/л). Исследование показало, что 30-дневная летальность была статистически достоверно меньшей среди пациентов, к которым применялась ограничительная тактика гемотрансфузии (больные по APACHE II < 20 баллов, возраст — < 55 лет). Клинические наблюдения больных с острой анемией, не позволявших по религиозным убеждениям вводить себе донорскую кровь, определили уровень Hb в 30 г/л как критический при остром кровотечении. Однако сейчас преобладает точка зрения, согласно которой уровни Hb и Ht не могут быть единственным критерием для определения показаний к гемотрансфузии.

Оптимальный уровень Hb у критических больных остается неизвестным и не может быть единственным критерием, определяющим показание к гемотрансфузии. При массивных профузных кровотечениях, когда нет уверенности в их быстрой остановке, показания к гемотрансфузии максимально расширяются. По решению Консенсусной конференции (2006) при условии нормоволемии показания к гемотрансфузиям отсутствуют при Hb ≥ 100 г/л (кроме профузного кровотечения). При Hb 60-90 г/л необходимо ориентироваться на величины артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД), на то, продолжается или нет кровотечение, на наличие препаратов свежей крови, уровни венозного лактата (< 2 ммоль/л) и ScvO₂ ($> 70\%$).

Американская ассоциация банков крови (AABB) рекомендует (2012):

1. У стабильных больных в отделениях интенсивной терапии переливание эритроцитов рассматривать при уровне Hb ≤ 70 г/л.

2. У послеоперационных больных переливание рассматривать при уровне Hb ≤ 80 г/л при наличии таких симптомов, как боль в груди, ортостатическая гипотензия, тахикардия, реагирующая на инфузионную терапию, застойная сердечная недостаточность.

3. У гемодинамически стабильных больных, поступивших с уже существующей

патологией сердечно-сосудистой системы, при уровне Hb ≤ 80 г/л.

4. У гемодинамически стабильных больных, поступивших с острым коронарным синдромом, рекомендован рестриктивный режим терапии вместо либерального.

Свои рекомендации AABB обосновала тем, что при уровне Hb $< 35-40$ г/л летальность значительно увеличивается даже у здоровых пациентов (L.J. Kaplan, 2015). Минимально допустимый уровень Hb не может быть < 50 г/л (E. Lustenberger et al., 2011). ASA рекомендует в качестве показателя для гемотрансфузии уровень Hb 60 г/л (2009). Работы L.J. Kaplan (2015) свидетельствуют о снижении послеоперационной летальности у больных, имеющих предоперационный уровень Hb ≥ 80 г/л. В 1999 г. сообщество TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) задокументировало общую тенденцию к снижению 30-дневной летальности и значительное уменьшение летальности у пациентов < 55 лет со среднетяжелой кровопотерей при целевом уровне Hb 70 г/л (рестриктивное кровевосполнение) в отличие от больных, получавших либеральное кровевосполнение. Исключением были пациенты с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией. Проспективное мультицентровое обсервационное когортное исследование CRIT, изучавшее взаимосвязь между анемией, трансфузией эритроцитарной массы и клиническими исходами, показало, что увеличение количества доз введенной эритроцитарной массы является независимым предиктором худшего исхода.

Однако рестриктивная стратегия кровевосполнения не может быть полностью использована при неостановленном кровотечении и клинических признаках геморрагического шока, свидетельствующих о недостаточном снабжении организма O_2 или развивающихся энергодифицитных нарушениях клеточного метаболизма. Они сопровождают такие клинические состояния, как травма, хирургические ятрогении, разрыв аневризмы аорты, массивные желудочно-кишечные кровотечения, трансплантация органов (в первую очередь печени), ангиоинтервенционные технологии, акушерство.

Геморрагический шок требует массивных трансфузий. Понятие «массивная трансфузия» было введено в клиническую практику в 1960 г. и подразумевало введение > 10 ед. крови за 24 часа. Сегодня это до 50 ед. крови за 24-48 ч (J.L. Carlson et al., 2012). Его внедрение позволило к 1970 году сократить летальность на 6,6%. В настоящее время выживаемость при массивной кровопотере определяется ранним

распознаванием и агрессивным лечением коагулопатии, применением методов согревания, контролем степени хирургической агрессии, расширением использования компонентов трансфузионной терапии. Именно такая тактика обеспечивает сохранение жизни больного, невзирая на возможные риски и осложнения гемотрансфузий. Среди них AABB (2012) выделяет:

1. Заражение вирусными инфекциями.

Частота встречаемости в странах с высоким экономическим индексом развития составляет: для гепатита А — 1:1 млн доз; для гепатита В — от 1:6000 до 1:320 000 доз. У 10% инфицированных гепатит В переходит в хроническую форму. Заражение гепатитом С колеблется от 1:1,2 до 1:13 млн доз. У 80% инфицированных он переходит в хроническую форму.

Заражение ВИЧ колеблется от 1:1,4 до 1:11 млн доз; вирусом человеческой Т-клеточной лейкемии типа 1 — 1:250 000 доз, типа 2 — 1:2 млн доз.

Заражение цитомегаловирусом колеблется от 1:10 до 1:30 доз, вирусом Эпштейна-Барр — 1:200 доз, вирусом лихорадки Северного Нила — от 1:3000 до 1:5000 доз.

Заражение паразитарными инфекциями зависит от многих факторов и составляет: для малярии в целом 1:4 млн для стран с эндемичными заболеваниями — 1:3 доз.

Бактериальная контаминация происходит с частотой инфицирования от 1:200 000 до 1:4,8 млн доз. Сепсис, связанный с трансфузией эритроцитов, развивается с частотой 1:2000 до 1:3000 доз.

2. Иммунологические риски:

• Посттрансфузионная пурпура (острая тромбоцитопения вследствие разрушения тромбоцитов реципиента тромбоцит-специфическими антителами донора), которая встречается крайне редко.

• АВО несовместимость встречается с частотой от 1:6000 до 1:33 000 доз. При этом частота смертельных исходов колеблется от 1:250 000 до 1:1 млн доз.

• Синдром TRALI (трансфузионно-ассоциированное острое повреждение легких) обусловлено наличием специфических антител (человеческий лейкоцитарный антиген HLA) в донорской плазме. Описан Барнардом в 1951 г., частота встречаемости колеблется от 2:10 000 до 9:10 000 доз.

Актуальность проблемы обоснования принципов лечения кровопотери подтверждается большим количеством гайдлайнов, издаваемых в разных странах мира. В них утверждаются и научно обосновываются основные этиопатогенетические принципы ее восполнения. Так, в совместном гайдлайне EACTS/EACTA (2017) по восполнению кровопотери во время кардиохирургических операций даны следующие рекомендации (рис. 2).

Восполняя дефицит ОЦК вследствие кровопотери, мы должны стремиться к целевым показателям, отражающим эффективность восполнения:

1. Величина систолического АД — > 90 мм рт. ст.

2. Значения среднего АД — > 65 мм рт. ст.

3. ЦВД — не более 6,0 H₂O ст.

4. Величина SpO₂ — $> 94\%$ при FiO₂ = 21%.

5. Уровень Hb — > 90 г/л при отсутствии кардиальной и/или дыхательной патологии.

6. Количество тромбоцитов — $> 75 \times 10^9$ /л.

7. Уровень фибриногена — не ниже 3,0 г/л.

8. Уровень Ca²⁺ — $> 1,0$ ммоль/л.

9. Значения pH — $> 7,4$.

10. Уровень лактата — $< 2,0$ ммоль/л.

11. Скорость диуреза — $> 0,5$ мл/кг/ч.

Соблюдение этих принципов обеспечивает улучшение конечных результатов лечения.

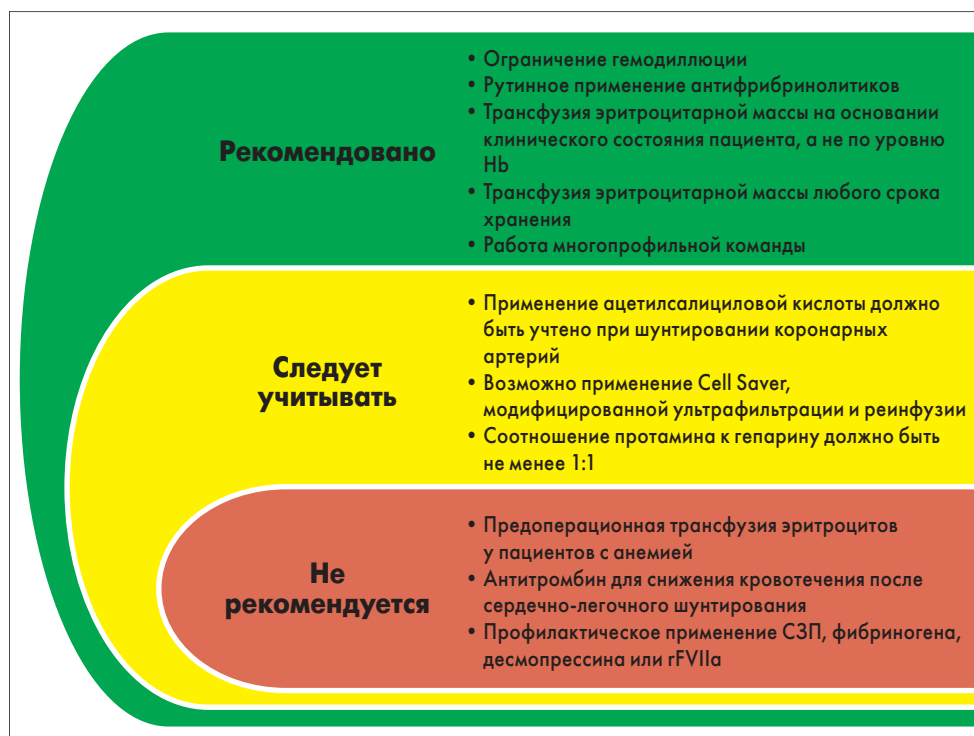


Рис. 2. Алгоритм восполнения дефицита ОЦК в кардиохирургии

КОМПЛЕКСНИЙ ТА/АБО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

РЕОСОРБІЛАКТ®

Базовий препарат для корекції мікроциркуляторних порушень, дія якого направлена на всі перераховані причини мікроциркуляторних порушень (судинні, внутрішньо- і позасудинні):

- поповнює ОЦК;
- викликає дилатацію пре- і посткапілярних сфінктерів, збільшує швидкість об'ємного кровотоку, що сприяє посиленню перфузії;
- нормалізує підвищену в'язкість крові;
- знижує набряк тканин (діуретична дія);
- має виражену дезінтоксикаційну дію.

Курс терапії: 7-10 днів у дозі 8-10 мл/кг/на добу (200-400 мл 1-2 рази/добу).



ЛАТРЕН®

Коригує внутрішньосудинні причини мікроциркуляторних порушень:

- підвищує еластичність еритроцитів;
- знижує гіперагрегацію формених елементів.

Призначається додатково до базової терапії реосорбілактом за наявності виражених порушень реологічних властивостей крові.

Курс терапії: 7-10 днів по 200 мл/добу.



ТІВОРТИН®

Місце дії - стінка судини:

- відновлює ендотеліозалежну вазодилатацію;
- забезпечує фізіологічну ангіопротекцію:
 - знижує адгезію лейкоцитів до судинної стінки;
 - знижує проліферацію гладком'язових клітин судин і патологічне ремоделювання стінки судини;
 - пригнічує пристінкове тромбоутворення.

Призначається до базової терапії реосорбілактом.

Курс терапії: впродовж 7-10 днів по 100 мл/день.



РЕОСОРБІЛАКТ®
(200-400 мл)

+

ЛАТРЕН®
(200 мл)

+

ТІВОРТИН®
(100 мл)

||

потенційований клінічний ефект за рахунок впливу на всі перераховані механізми формування мікроциркуляторних порушень



Роль коррекции нарушений микроциркуляции в терапии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

Широкая распространенность облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК) и неизбежное их прогрессирование влекут за собой высокий уровень инвалидизации и смертности в мировой популяции. За последние десятилетия специалисты в области сосудистой хирургии добились определенных успехов в терапии этих заболеваний. Однако при окклюзии или стенозе артерий небольшого диаметра даже микрохирургическая техника не всегда обеспечивает благоприятный результат. В этом контексте поиск и совершенствование эффективных способов лечения указанной патологии приобретают большое значение. Немаловажную роль играет и адекватное периоперационное ведение пациентов, подвергающихся реконструктивным вмешательствам на сосудах, что позволяет существенно улучшить исходы операции.

В ситуациях, когда в результате реконструктивных операций на сосудах не удалось добиться нормального восстановления кровотока, когда имеются противопоказания к их проведению или такие вмешательства прогнозировано не смогут обеспечить необходимой перфузии тканей, стоит сосредоточиться на методах, направленных на улучшение кровообращения в коллатеральном и микроциркуляторном русле. Ведь в конечном счете определяющую роль в развитии критической ишемии конечности играют расстройства микроциркуляции.

Последствия ишемии в первую очередь сказываются на функционировании клеток эндотелия. В эндотелиоцитах ишемия приводит к замедлению синтеза оксида азота, активно участвующего в регуляции тонуса сосудов. С другой стороны, уменьшение содержания оксида азота является причиной массивной адгезии нейтрофилов к стенкам сосудов микроциркуляторного русла, существенно снижая их проходимость.

Эндотелий также участвует в различных микроциркуляторных защитных реакциях, регулирует местную фибринолитическую активность, контролирует образование тромбина с помощью естественных антикоагулянтных механизмов (тромбомодулин, протеин С, протеин S) и воздействует на систему антитромбина. При гипоксии эти взаимоотношения нарушаются, что приводит к развитию прокоагулянтной активности.

Последовательность событий, способствующих снижению капиллярной перфузии при критической ишемии, выглядит следующим образом. На первом этапе из-за низкого трансмурального давления происходит коллапс прекапиллярных артериол, возникает артериальный вазоспазм, нарушаются сосудодвигательные реакции. Стаз крови ведет к формированию микротромбозов, окклюзии капилляров за счет набухания эндотелиальных клеток, агрегации тромбоцитов, повышению ригидности и адгезивности лейкоцитов, ригидности эритроцитов и клеточно-тромбоцитарных агрегатов, местной активации иммунной системы.

Исходя из патогенеза микроциркуляторных нарушений в терапии ОЗАНК можно обозначить несколько основных направлений их коррекции: купирование ангиоспазма (прежде всего за счет нормализации выработки оксида азота эндотелием); коррекция реологических, гемокоагуляционных расстройств, антиагрегационной активности эндотелия.

Постоянная выработка оксида азота происходит с помощью эндотелиальной NO-синтазы из незаменимой аминокислоты L-аргинина, поэтому недостаточная выработка оксида азота вследствие дефицита этой аминокислоты приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Исправить ситуацию могут препараты L-аргинина, обеспечивающие комплексный ангиопротекторный эффект. Известно, что помимо эндотелий-зависимой вазодилатации L-аргинин действует как антиоксидант, способствует уменьшению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, снижению агрегации тромбоцитов, ингибированию синтеза эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Благодаря столь многогранному спектру фармакологической активности, включающему в первую очередь стимуляцию синтеза оксида азота, препараты L-аргинина являются высокоэффективными эндотелиопротекторами, замедляющими прогрессирование микроциркуляторных нарушений.

Антиоксидантное действие L-аргинина позволяет успешно использовать препарат для профилактики реперфузионного синдрома, развивающегося после выполнения восстановительных операций на сосудах. Реперфузионный синдром характеризуется значительным увеличением интенсивности повреждения тканей в зоне ишемии после восстановления кровотока. В основе патогенеза

этого синдрома лежит так называемый «кислородный парадокс», заключающийся в резкой активации процессов перекисидного окисления липидов, обусловленной внезапным возобновлением доступа кислорода в клетки. Митохондрии, которые в условиях гипоксии перестроились на анаэробный гликолиз, при внезапном восстановлении кровотока начинают производить активные формы кислорода. Образующиеся в большом количестве свободные радикалы кислорода инициируют реакции перекисидного окисления липидов, являющиеся важным молекулярным механизмом повреждения клеточных мембран и апоптоза клеток. То есть большинство клеток гибнет не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом активных форм кислорода. Следует отметить, что реперфузионный синдром не является локальным процессом, а носит системный характер и затрагивает все ткани и органы, приводя к развитию органной и полиорганной недостаточности.

Для уменьшения выраженности реперфузионного повреждения тканей перед проведением реконструктивных операций на сосудах рекомендуется использовать L-аргинин. Его защитный эффект при ишемически-реперфузионном повреждении обусловлен способностью препарата предотвращать спазм микроциркуляторного русла и снижать проницаемость сосудов путем стимуляции эндогенной выработки оксида азота. Кроме того, аргинин угнетает синтез диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. На украинском рынке L-аргинин представлен отечественным препаратом Тивортин® производства фармацевтической корпорации «Юрия Фарм» (Украина).

Еще одним эффективным лекарственным средством для лечения заболеваний сосудов является пентоксифиллин. Механизм его действия связан с увеличением внутриклеточного содержания уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления.

Накопление цАМФ в тромбоцитах и эритроцитах положительно влияет на реологические свойства крови — снижается ее вязкость и повышается текучесть. Этот эффект реализуется прежде всего за счет уменьшения агрегационной активности эритроцитов и повышения их пластичности (деформируемости), в результате улучшается проникновение этих клеток в уменьшенный вследствие патологии просвет сосудов, а следовательно, и оксигенация тканей. Немаловажно и то, что прием пентоксифиллина снижает уровень фибриногена в крови, стимулирует фибринолиз, что обеспечивает антитромботическое действие препарата. Также установлено, что пентоксифиллин подавляет миграцию, адгезию и активацию лейкоцитов — важного звена патогенеза трофических расстройств; снижает образование свободных радикалов кислорода.

Таким образом, пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови благодаря действию нескольких механизмов: снижению вязкости плазмы и крови в целом, в первую очередь за счет сокращения концентрации фибриногена; увеличению эластичности эритроцитов и подавлению их агрегации; уменьшению агрегации тромбоцитов; повышению фильтруемости крови за счет подавления активации нейтрофилов.

Сегодня эти хорошо изученные лекарственные средства широко применяются в терапии хронической артериальной недостаточности НК. В течение нескольких лет пентоксифиллин был единственным препаратом, одобренным FDA для лечения заболеваний артерий НК.

Эффективность пентоксифиллина при хронических ОЗАНК доказана в ходе многочисленных клинических испытаний; она заключается в увеличении дистанции

безболевого ходьбы, уменьшении выраженности боли в покое, ускорении репаративных процессов при трофических нарушениях.

Доказательная база относительно эффективности и безопасности применения пентоксифиллина при перемежающейся хромоте — ключевом симптоме хронических ОЗАНК — была суммирована в Кокрановском обзоре, включившем 23 исследования с общим количеством участников 2816 человек (K. Salhiyyah et al., 2012). Авторы пришли к выводу, что на основании совокупности имеющихся доказательств оба вышеуказанных препарата могут рассматриваться в качестве дополнительного метода лечения перемежающейся хромоты.

Положительные свойства пентоксифиллина позволяют с успехом использовать препарат при целом спектре заболеваний, в генезе которых присутствует нарушение микроциркуляции: артериальные и венозные трофические язвы, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия, васкулиты, профилактика реокклюзий после хирургических вмешательств на артериях и др.

Одним из препаратов пентоксифиллина, представленных на украинском фармацевтическом рынке, является отечественный препарат Латрен® (ООО «Юрия-Фарм», Украина), содержащий раствор Рингера лактат в качестве вспомогательного вещества. У Рингера лактата нет многих недостатков изотонического раствора NaCl, введение которого сопряжено с риском развития гиперхлоремического метаболического ацидоза. Необходимо принимать во внимание, что у пациентов с уже существующими метаболическими нарушениями любое дополнительное напряжение в системе кислотно-основного гомеостаза чревато декомпенсацией. Раствор Рингера лишен перечисленных недостатков благодаря наличию в своем составе носителя щелочности.

Латрен® рекомендуется назначать в виде внутривенной инфузии 100–600 мг пентоксифиллина 1–2 р/сутки. Продолжительность такой капельной инфузии составляет 60–360 минут.

Улучшает реологические свойства крови также инфузия плазмозамещающих растворов. В последние годы в клинической практике с целью инфузионно-трансфузионной терапии начали широко применять многокомпонентные инфузионные препараты, которые влияют на различные звенья патологического процесса и потенцируют терапевтический эффект отдельных компонентов.

К таким препаратам относится Реосорбилакт®, содержащий сорбитол, основные катионы (Na, K, Ca, Mg) и натрия лактат. В печени сорбитол сначала преобразуется во фруктозу, которая в дальнейшем превращается в глюкозу, а затем в гликоген. Часть сорбитола используется для неотложных энергетических потребностей, часть — откладывается про запас в виде гликогена. Изотонический раствор сорбитола оказывает дезагрегантное действие и таким образом улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей.

Реосорбилакт® обладает также гиперосмолярным действием, стимулируя поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, увеличению объема циркулирующей крови.

У Реосорбилакта имеются определенные преимущества по сравнению с препаратами, содержащими в качестве буферной емкости бикарбонат натрия. В отличие от раствора бикарбоната коррекция метаболического ацидоза с помощью натрия лактата проходит медленнее (действие натрия лактата проявляется через 20–30 мин после введения) по мере включения его в обмен веществ. Это не вызывает резких колебаний pH.

Таким образом, сегодня врачи располагают достаточно большим арсеналом лекарственных препаратов (Тивортин®, Латрен®, Реосорбилакт®), способствующих эффективному восстановлению микроциркуляции при окклюзионных заболеваниях артериального русла. Указанные препараты могут с успехом применяться как в консервативной терапии сосудистой патологии, так и в качестве периоперационного обеспечения у пациентов, которым предстоит реконструктивные вмешательства на сосудах артериального русла.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Перитонеальный лаваж и физиологический раствор: вместе или порознь?

Несмотря на развитие новых и совершенствование существующих методов хирургического лечения, эффективная санация брюшной полости остается чрезвычайно актуальной проблемой. Для этого предлагается применять различные методы, в том числе перитонеальный лаваж (ПЛ). Следуя привычной технике проведения манипуляции, при определении различных способов доступа все хирурги в конечном итоге сталкиваются с одной проблемой: выбором раствора, который позволил бы сделать процедуру ПЛ наиболее физиологичной и максимально легко переносимой. По мнению многих специалистов, наиболее оптимальным выбором в подобной ситуации является физиологический раствор (0,9% раствор NaCl). Однако, прежде чем подтвердить или опровергнуть это мнение, следует вспомнить о патофизиологических особенностях функционирования мезотелиальных клеток.

Краткие патофизиологические сведения

Мезотелиоциты (клетки однослойного плоского эпителия, выстилающие серозную оболочку брюшной полости) обладают значительной метаболической активностью и принимают активное участие в воспалительных реакциях, возникающих вследствие повреждения брюшины, посредством продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6). Перитонеальным мезотелиальным клеткам свойственна прокоагуляционная активность: они участвуют в процессах образования фибрина и его отложений. Кроме того, мезотелиоциты задействованы в процессах фибринолиза, синтезируя вещества, индуцирующие этот процесс (тканевой и урокиназный активаторы плазминогена), а также субстанции, ингибирующие фибринолиз. Фибринолитическая активность брюшины является наиболее важным механизмом профилактики образования спаек, а самыми значимыми факторами естественной защиты от послеоперационного спайкообразования считаются тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (Winckiewicz et al., 2007). Под воздействием этих протеаз из неактивного плазминогена образуется активная форма фермента — плазмин, расщепляющий фибриновую гелевую матрицу на осколки фибрина, не способные спровоцировать образование спаек. Впоследствии, если местный фибринолиз достаточен, фибринозные осколки растворяются и спайки не формируются, если же активность фибринолитических процессов снижена, то создаются условия для образования соединительной ткани и появления спаек. Под воздействием ишемии, инфекции и инородных тел происходит дополнительное ингибирование фибринолиза вследствие выработки специфических ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2). В местах хирургического или воспалительного повреждения высокие уровни PAI-1 и PAI-2 не позволяют тканевому и урокиназному активаторам плазминогена стимулировать плазмин к удалению фибриновой гелевой матрицы.

Оперативное вмешательство на органах брюшной полости провоцирует повреждение перитонеального мезотелия и нарушение его физиологических функций, что может привести к диспропорции между продукцией и деградацией фибрина, обуславливая тем самым формирование перитонеальных спаек. Считается, что они образуются у 93-100% пациентов, перенесших абдоминальное оперативное вмешательство. В подавляющем большинстве случаев спайки образуются в первые несколько дней после операции, а их прогрессирование может вызывать тяжелые постоперационные осложнения. Клинически спаечный процесс в брюшной полости проявляется хронической абдоминальной и тазовой болью, хроническим запором, женским бесплодием, тонкокишечной непроходимостью.

На активность мезотелиоцитов влияют различные факторы, в том числе увеличение размеров хирургического доступа, применение коагуляции, высушивание тканей, наличие швов и других инородных тел. Изменение активности мезентериальных клеток также зависит от растворов, используемых во время ПЛ.

Перитонеальный лаваж: сферы применения

ПЛ (орошение брюшной полости различными растворами) применяется в лечебных и диагностических целях.

Лечебный ПЛ проводится во время оперативного вмешательства на органах брюшной полости и позволяет удалить избыточную резидуальную секрецию, тканевой детрит и отложения, способствующие развитию гнойного воспалительного процесса. В настоящее время

используются различные методики интра- и постоперационного промывания брюшной полости: этапный и пролонгированный, проточный и фракционный ПЛ. Пролонгированный ПЛ предназначен для лечения распространенного перитонита и на протяжении длительного времени был одним из самых распространенных методов завершения оперативного вмешательства. Показанием к его применению считается наличие распространенного фибринозно-гнойного перитонита, когда после первичного осушения и промывания в брюшной полости на петлях кишечника остается большое количество фибриновых наложений, удалить которые одновременно не представляется возможным. Обязательными условиями для проведения пролонгированного ПЛ являются радикальное удаление источника перитонита и надежная герметичность брюшной полости. Несмотря на очевидные преимущества, ПЛ считается достаточно травматичным вмешательством, поскольку способен усугублять стрессовые нарушения, потерю белка и электролитов, подавлять механизмы иммунной защиты в послеоперационный период, а также вызывать ряд серьезных осложнений. Поэтому в настоящее время появилась тенденция к использованию ПЛ при лапароскопических вмешательствах, что позволяет уменьшить объем вводимых жидкостей, ограничить место и время воздействия лаважных растворов на мезотелиоциты и снизить вероятность возникновения неблагоприятных реакций. Другим способом их профилактики является использование максимально физиологичных растворов для лаважа брюшной полости, соответствующих по своему составу внутриклеточной жидкости и не нарушающих pH крови.

Диагностический ПЛ представляет собой инвазивный быстрый высокоточный тест для диагностики внутрибрюшного кровотечения, разрыва внутренних органов, определения прогноза у онкологических больных. Диагностический ПЛ обладает большей чувствительностью и специфичностью в диагностике внутриабдоминальных повреждений по сравнению с четырехквadrантным лапароцентезом. В настоящее время диагностический ПЛ проводится несколько реже, поскольку появились сфокусированная абдоминальная сонография при травматических повреждениях (FAST) и спиральная компьютерная томография (СКТ). Несмотря на внедрение этих методик, ПЛ, имея целый ряд преимуществ и некоторые недостатки (табл.), остается

востребованным исследованием, поскольку является единственным высокочувствительным тестом для подтверждения повреждения брыжейки и полых внутренних органов и имеет сопоставимую с СКТ чувствительность и специфичность в обнаружении мезентериальных повреждений и нарушения целостности слепой кишки (J. Whitehouse et al., 2009).

При невозможности проведения СКТ диагностический ПЛ также может выполняться при неоднозначных результатах объективного осмотра, наличии повреждений соседних органов (нижние ребра, поясничный отдел позвоночника, таз), возможной утрате длительного контакта с пациентом (при проведении экстрарабдоминальных вмешательств), клиническом подозрении на внутрибрюшную травму.

По мнению J. Whitehouse и соавт. (2009), единственным абсолютным противопоказанием к проведению диагностического ПЛ является перенесенное абдоминальное оперативное вмешательство, оно может видоизменяться в зависимости от клинической ситуации (табл.). К перечню относительных противопоказаний, сформулированному этими авторами, некоторые ученые добавляют тромбоцитопению, кишечную непроходимость, воспаление кожи или мягких тканей в месте прокола.

Острый дивертикулит

В 1996 г. O'Sullivan и соавт. предложили проводить лапароскопический ПЛ в качестве альтернативы резекции толстого кишечника при вторичном гнойном перитоните, обусловленном перфорацией дивертикулита. Ученые предполагали, что проведение ПЛ позволит сократить необходимость ургентной лапаротомии и колостомии, а также снизить заболеваемость и смертность. По мнению этой группы авторов, даже в случае неэффективности ПЛ применение указанного метода санации брюшной полости значительно уменьшает воспаление тонкого кишечника, минимизирует вероятность появления осложнений при последующей резекции сигмовидной кишки. Данный подход быстро стал чрезвычайно популярным, вскоре появилось достаточное количество публикаций, освещающих эффективность и безопасность ПЛ. S. Afshar и соавт. (2012), авторы систематического обзора нескольких исследований (n=231), считают целесообразным проведение ПЛ при перфорации дивертикулита и оценивают вероятность неэффективности данного вмешательства всего в 4%. Они также приводят данные о достоверном сокращении длительности стационарного лечения и постоперационной заболеваемости/смертности при использовании ПЛ по сравнению с другими оперативными вмешательствами.

Однако эксперты Американского общества колоректальных хирургов в своем руководстве по лечению дивертикулита сигмовидной кишки (2014) придерживаются иного мнения: «Низкое качество имеющихся литературных данных по применению ПЛ в совокупности с наличием систематической ошибки отбора являются основным

Таблица. Достоинства и недостатки диагностического ПЛ (J. Whitehouse и соавт., 2009)

Достоинства	Недостатки
1. Точная диагностика гемоперитонеума. 2. Быстрый, технически простой и недорогой метод. 3. Низкая частота осложнений	1. Нечувствителен при повреждениях диафрагмы, кишечника, подкапсульных разрывах. 2. Неспецифичен (в ряде случаев приводит к необоснованной лапаротомии). 3. Не позволяет определить точный характер повреждения. 4. При переломах костей таза возможны ложноположительные результаты
Показания	Противопоказания
1. Тупая/проникающая травма живота, сочетающаяся с: • сомнительным/ненадежным результатом физикального исследования живота (при травме головы/позвоночника, интоксикации); • подозрением на повреждение внутренних органов; • необъяснимой гипотензией или кровопотерей. 2. Интраоперационное обследование при неопластическом поражении желудка, яичника, толстого кишечника	1. Абсолютные: • перенесенное оперативное вмешательство на органах брюшной полости. 2. Относительные: • коагулопатия; • прогрессирующий цирроз печени; • морбидное ожирение; • перелом костей таза; • беременность (II и III-й триместры)

препятствием к популяризации широкого применения лапароскопического лаважа» (D. Feingold et al., 2014).

Спустя год R. Cirocchi и соавт. (2015) публикуют систематический обзор 19 статей по результатам 10 когортных исследований, 8 клинических случаев и 1 контролируемого клинического исследования (n=871). В 11 публикациях были представлены данные об успешном применении ПЛ (определявшееся как отсутствие необходимости проведения оперативного вмешательства по поводу обострения дивертикулита у живых пациентов). Лапаротомия была выполнена всего у 1% больных с III стадией дивертикулита и у 45% пациентов с IV стадией заболевания. Кроме того, при применении ПЛ 30-дневная послеоперационная смертность составила 2%, вероятность проведения повторного операционного вмешательства на протяжении 30 дней была равна 4,9%; частота повторной госпитализации по поводу рецидива дивертикулита оценена в 6%. Основываясь на полученных данных, авторы обзора считают лапароскопический ПЛ эффективным и безопасным способом лечения пациентов с дивертикулом сигмовидной кишки. R. Cirocchi и соавт. рассматривают ПЛ в качестве «мостика» между отсеченным хирургическим вмешательством и электроивной лапароскопической сигмоидэктомией, позволяющим избежать проведения операции Гартмана. Ученые рекомендуют применять этот минимально инвазивный метод у пациентов без признаков системного токсического шока, подчеркивая, что ПЛ может выполняться в хирургических отделениях с минимальным количеством хирургического оборудования.

Подобные результаты получили M. Ceresoli и соавт. (2016), представившие систематический обзор 3 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=315), в которых при оказании помощи пациентам с перфорацией дивертикулита использовали лапароскопический ПЛ или резекцию сигмовидной кишки. По истечении 12 мес динамического наблюдения ученые установили, что лапароскопический ПЛ ассоциирован с более редким проведением повторных оперативных вмешательств (относительный риск (ОР) 0,32; p=0,0004), однако не влиял на вероятность наложения колостомы (ОР 0,44; p=0,27), смертность (ОР 0,74; p=0,51) по сравнению с резекцией сигмовидной кишки. M. Ceresoli и соавт. утверждают, что эффективность ПЛ при перфорации дивертикулита сопоставима с таковой резекции сигмовидной кишки.

Авторы недавно опубликованного метаанализа (E. Angenete et al., 2017) 3 РКИ (n=358, из них у 185 больных проведен лапароскопический ПЛ) утверждают, что вероятность выполнения повторного хирургического вмешательства в течение первых 12 мес при использовании лапароскопического ПЛ была ниже таковой при осуществлении резекции толстого кишечника; показатели заболеваемости и смертности оказались сопоставимыми между группами. Еще одним значимым преимуществом ПЛ, по мнению авторов, является низкая себестоимость по сравнению с операцией Гартмана. Поэтому ученые рекомендуют ПЛ в качестве альтернативного метода резекции толстого кишечника при перфорации дивертикулита.

Травмы органов брюшной полости

Абдоминальная травма — наиболее частая причина смерти у пациентов 1-44 лет, а в структуре смертности у всех возрастных категорий уступает лишь онкозаболеваниям и атеросклерозу (А. Панкратов, 2015). Одной из основных причин закрытой травмы живота в мегаполисах является дорожно-транспортное происшествие. Как правило, в таких случаях тупые травмы живота сопровождаются повреждением селезенки (40-55%), печени (35-45%), органов и сосудов забрюшинного пространства (15%). Открытые абдоминальные травмы связаны прежде всего с огнестрельными (64%) и колото-резаными (31%) ранениями. В последнем случае повреждения обычно менее разрушительны и реже сопровождаются развитием летальных осложнений, чем огнестрельные. При открытых травмах живота часто диагностируют нарушение целостности печени (40%), тонкой кишки (30%), диафрагмы (20%), толстой кишки (15%).

ПЛ используется для диагностики абдоминальных повреждений при закрытых/открытых травмах живота относительно давно, прогностическую ценность отрицательных результатов исследования некоторые авторы оценивают почти в 100% (А. Панкратов, 2015).

Лапароскопическая холецистэктомия

I. Bala и соавт. (2015) поддерживают необходимость проведения ПЛ при выполнении лапароскопической

холецистэктомии, поскольку это позволяет предотвратить развитие воспалительного процесса в брюшной полости и оказывает дополнительный анальгетический эффект.

Цитологическое исследование

ПЛ широко применяется в онкологии: этот метод используется для интраоперационного определения свободных опухолевых клеток в брюшной полости при разнообразных опухолях (раке желудка, неопластическом поражении яичников, колоректальном раке). G. Passot и соавт. (2014) считают, что с помощью ПЛ можно определить прогноз и риск развития рецидива у больных колоректальным раком.

Растворы для перитонеального лаважа

На момент введения ПЛ в клиническую практику считалось, что для данной процедуры подходит практически любой стерильный раствор. К применяющимся для ПЛ растворам предъявлялись определенные требования, среди которых доминировали стерильность, апиrogenность, низкая токсичность, экономическая доступность. Для санации брюшной полости стали использовать перекись водорода, фурацилин, диоксидин, хлоргексидин, физиологический раствор с антибиотиками, раствор Рингера-Локка, гемодез, димексид, сложные солевые и озонированные растворы и даже перфторан. Многие практикующие врачи полагали, что качественный состав раствора не имеет принципиального значения, так как задача ПЛ состоит только в механическом удалении экссудата и фибрина. Появилось большое количество публикаций, подтверждающих эффективность интра- и послеоперационного применения 0,9% раствора NaCl: S. Hashemzadeh и соавт. (2012) применяли его у гемодинамически стабильных пациентов с торакоабдоминальными ножевыми ранениями для проведения диагностического ПЛ; T. Freude и соавт. (2014) — у находящихся в критическом состоянии больных с политравмой и сопутствующей гипотермией; S. Naz и соавт. (2015) — в случае тотальной абдоминальной гистерэктомии с двухсторонней сальпингоооариэктомией по поводу рака яичников; M. LaTorre и соавт. (2010) — для диагностического ПЛ у больных раком желудка.

Однако впоследствии оказалось, что вещества, используемые для ПЛ, могут оказывать повреждающее действие на ткани организма, а интраперитонеальное введение некоторых растворов, не являющихся нейтральными для человеческого организма, приводит к изменению pH крови, метаболическим нарушениям, создавая в итоге условия для срыва компенсаторных возможностей организма. Также было установлено, что не все растворы для перитонеального применения безопасны — некоторые из них самостоятельно провоцируют развитие спаечного процесса. Поэтому в последнее десятилетие отмечается существенное сокращение арсенала антисептиков для санации брюшной полости, поскольку большинство из них не отвечает указанным критериям. Наибольшей критике подвергся 0,9% раствор NaCl. A. Breborowicz и соавт. (2005), выполнившие серию исследований по изучению влияния физиологического раствора на мезотелиальные клетки, указывают на несоответствие его физико-химических свойств физиологическим особенностям человеческого организма. Этот простой раствор содержит натрий и хлор с одинаковой концентрацией каждого элемента: 155 ммоль/л. Аналогичное содержание обоих элементов не соответствует соотношению содержания натрия и хлора в экстрацеллюлярной жидкости человеческого тела, которое составляет 1:4. Польские ученые утверждают, что нефизиологическая пропорция натрия и хлорида в 0,9% растворе NaCl может провоцировать появление различных нежелательных метаболических и тканевых эффектов. Кислотность 0,9% раствора NaCl варьирует в диапазоне 5,5-6,5, что далеко от физиологического pH крови человека. Кроме того, «физиологический» раствор лишен буферных свойств, и после его введения избыточная концентрация хлорида может привести к нарушению системного кислотно-основного гомеостаза, а необычно высокое содержание натрия — способствовать чрезмерному притоку этого катиона в клетки, пропорционально создаваемому градиенту концентрации.

Особенно тщательно к изучению вопроса подошли A. Polubinska и соавт. (2008), установившие, что перитонеальное введение 0,9% раствора NaCl изменяет фибринолитическую активность мезотелиоцитов и способствует развитию оксидативного стресса. Следует отметить, что в своей работе ученые использовали

специальный 0,9% раствор NaCl с физиологическим уровнем pH 7,4, чтобы исключить дополнительное токсическое влияние препарата за счет ацидофикации клеточного цитозоля. Ученые установили, что под воздействием 0,9% раствора NaCl усиливается диффузия ионов натрия в цитозоль мезотелиальных клетках посредством Na⁺-H⁺ антипорт-транспортной системы и активируется Na⁺-K⁺-АТФ-аза, что приводит к синтезу активных форм кислорода. Мезотелиальные клетки, подвергшиеся воздействию 0,9% раствора NaCl и оксидативного стресса, изменяют свою структуру и свойства: синтез тканевого фактора увеличивается на 75%, ингибитора активатора плазминогена — на 19%, в то время как продукция тканевого активатора плазминогена сокращается на 39%. Соотношение тканевого активатора плазминогена / ингибитора активатора плазминогена-1 в клетках, обработанных 0,9% раствором NaCl, снижается на 50%. Полученные результаты польские ученые трактовали как изменение прокоагулянтной активности и уменьшение фибринолитических свойств мезотелия. «Эти данные дисквалифицируют 0,9% NaCl как раствор, использующийся для ПЛ во время абдоминальных оперативных вмешательств», — резюмировали исследователи.

По мнению J. Swalinski и соавт. (2015), рутинное применение 0,9% раствора NaCl для ПЛ, несмотря на его нефизиологический состав и потенциальные побочные эффекты, обусловлено ошибочным мнением о кратковременности пребывания инстиллированного раствора в перитонеальной полости. Однако, основываясь на собственных наблюдениях, ученые утверждают, что, как правило, 25% введенного раствора остается в брюшной полости и, вероятно, подвергается дальнейшей абсорбции. Более того, продолжая оставаться в брюшной полости, состав 0,9% раствора NaCl начинает медленно меняться: каждые 2 ч изменяется уровень pH, увеличивается активность эластазы (что является отражением внутрибрюшной воспалительной реакции), появляются клетки, мигрирующие из кровотока, в том числе эозинофилы (проявление перитонеальной аллергической реакции), возрастает количество моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), провоцирующих формирование спаек. Авторы резюмировали: «Функциональные свойства мезотелиальных клеток, подвергшихся воздействию 0,9% раствора NaCl, локализованного в брюшной полости, значительно изменяются и угнетаются, что может привести к формированию перитонеальных спаек».

Поиск продолжается

В настоящее время продолжается поиск оптимального раствора для ПЛ. Перечень обязательных фармакологических свойств дополнен желательными биологическими характеристиками, такими как фибринолитическое и антимикробное действие, эффективная санация брюшной полости, уменьшение степени тканевой перитонеальной гипоксии, улучшение микроциркуляции и усиление местного иммунитета, благоприятное влияние на мезотелий брюшины, устойчивость к воздействию раневого экссудата. Среди многих веществ, которые, как предполагается, будут активно использоваться в ближайшем будущем при проведении ПЛ, особо выделяются гипохлорит натрия, карбоксиметилцеллюлоза и декаметоксин.

В то же время некоторые ученые считают, что 0,9% раствор NaCl останется незаменимым препаратом для проведения диагностического ПЛ у онкологических больных, так как именно этот раствор позволяет получить для цитологического исследования максимально неизменные клетки, увеличивая тем самым диагностическую ценность данного исследования.

Таким образом, ПЛ — это действенный малоинвазивный способ санации брюшной полости, который применяется как при традиционных полостных и лапароскопических абдоминальных вмешательствах, так и в диагностических целях. Нефизиологический состав 0,9% раствора NaCl, отсутствие биологической совместимости с мезотелиоцитами ограничивают применение этого препарата при лечебном ПЛ, не умаляя его достоинств при диагностическом ПЛ в онкологической практике, где его использование остается оправданным и аргументированным.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**



Топічні кортикостероїди в проктологічній практиці

Топічні кортикостероїди й місцеві анестетики багато років застосовують у проктологічній практиці для послаблення симптомів аноректальних захворювань (біль, свербіж і кровотеча). У цій статті розглядається клінічна картина аноректальних захворювань, основні принципи лікування гемороїдальної хвороби з акцентом на місцеві лікарські препарати для симптоматичної терапії і їх інгредієнти. Обґрунтовано необхідність застосування комбінованих топічних препаратів у лікуванні аноректальних захворювань, особливо для усунення запалення при геморої, анальний екзема і інших захворюваннях, з акцентом на поліпшення якості життя пацієнтів. Обговорюються сила дії кортикостероїдів на підставі анатомо-терапевтично-хімічної класифікації, фармакокінетичні властивості топічних комбінацій. Наведено дані щодо ефективності й безпеки комбінацій топічних кортикостероїдів і місцевих анестетиків на підставі результатів клінічних досліджень і досвіду застосування препаратів у реальній клінічній практиці.

Аноректальні захворювання, такі як геморої, анальна екзема та анальні тріщини, найчастіше розвиваються у жителів індустріально розвинених країн. Від 50 до 90% населення США та Європи хоча б один раз у житті стикаються з цією проблемою [1-4]. Гемороїдальна хвороба (геморої) є найбільш поширеною причиною ректальних кровотеч у дорослих і, як правило, одним із найбільш частих діагнозів практично за будь-якої симптоматики аноректального захворювання [5].

Попри те що гемороїдальна хвороба зустрічається доволі часто, справжні темпи її поширення досі залишаються невідомими і можуть бути недооціненими через велику частку відносно безсимптомних пацієнтів. Наас і співавт. [2] зазначають, що поширеність гемороїдальної хвороби може досягати 82% у безсимптомних осіб і 88% — в осіб із симптоматикою. Водночас деякі неспецифічні симптоми аноректальних захворювань механічно або помилково приписують гемороїдальній хворобі без відповідного обстеження. Частота виникнення гемороїдальної хвороби зростає з віком [3] і найчастіше спостерігається між 30 і 60 роками, однак може розвиватися в будь-якому віці, навіть у дитячому [6].

Незважаючи на те що основними причинами гемороїдальної хвороби лікарі вважають хронічний запор, тривале сидіння і сильне напруження, наразі накопичено недостатньо даних на користь зазначених причинно-наслідкових зв'язків.

Хоч геморої та інші аноректальні захворювання не становлять небезпеки для життя, однак пацієнти можуть страждати від таких симптомів, як болісна дефекація, свербіж, кровотеча, що обмежує їхню соціальну активність і знижує якість життя. В одному з рандомізованих контрольованих досліджень було встановлено, що у 70% пацієнтів із гемороєм спостерігалось погіршення самопочуття [9], а труднощі в суспільному житті виникали у достовірно більшій частки пацієнтів із гемороєм (36%) порівняно з контрольною групою (2%; $p < 0,0001$) [9], що насамперед пов'язано з обмеженнями у заняттях спортом, подорожах тощо.

Незважаючи на широке використання хірургічних методик лікування геморою, топічні препарати продовжують часто використовувати у клінічній практиці як засоби першої лінії. Нижче розглянемо, чому аноректальні захворювання, особливо гемороїдальна хвороба, добре піддаються місцевому лікуванню, а також наведемо клінічні дані щодо топічного препарату, який містить анестетик у комбінації з кортикостероїдом.

Клінічна картина аноректальних захворювань

Аноректальні захворювання проявляються різними видами запальних змін шкіри і слизових оболонок прямої кишки, анальної та періанальної ділянок. Це можуть бути глибокі або поверхневі виразки, анальні тріщини або анальні свищі,

геморої, періанальний тромбоз, проктит, анальна й періанальна екзема, а також іригитивний періанальний дерматит. Останній проявляється запальною еритемою, мокнуттям, ерозіями і спричиняється ферментами фекалій, місцевими препаратами, мікотичною і бактеріальною інфекцією [10-12]. Геморої зазвичай оцінюють за класифікацією Goligher [13], що охоплює чотири стадії захворювання, які визначають на підставі таких симптомів, як кровотеча і випадіння гемороїдальних вузлів. Найбільш поширеними симптомами гемороїдальної хвороби є періанальний свербіж і печіння (pruritus ani). Найчастіше вони мають тяжкий характер і супроводжуються непереборною потребою в розчісуванні, появою яскраво-червоної крові на туалетному папері після випорожнення кишечника, болісністю і дискомфортом під час і відразу після цього, відчуттям неповного випорожнення кишечника, періанальним набряком, еритемою, мокнуттям, нетриманням калу. Важливу роль у розвитку гемороїдальної хвороби відіграє запалення, особливо у разі появи шкірних симптомів [14].

Лікування гемороїдальної хвороби

Вибір терапії при гемороїдальній хворобі насамперед залежить від тяжкості захворювання. Більшість симптомів геморою можна успішно усунути шляхом вживання їжі, яка містить багато харчових волокон, продуктів, що розм'якшують консистенцію калових мас, а також завдяки збільшенню споживання рідини, регулярному виконанню фізичних вправ і ретельному дотриманню особистої гігієни [7, 8, 15].

Консервативна медикаментозна терапія при гемороїдальній хворобі включає застосування пероральних і місцевих препаратів. Прийом рутину, гідросміну, центели азійської (centella asiatica), флавоноїдів, рослинних екстрактів сприяє зменшенню ламкості капілярів і покращує мікроциркуляцію при венозній недостатності [16]. Топічні препарати зі знеболювальним і протизапальним ефектом забезпечують швидке усунення дискомфорту, свербіжу, болю і кровотечі. Такі інвазивні методи лікування, як склеротерапія, коагуляція, перев'язка вузлів, хірургічне втручання, показані пацієнтам із тяжкими формами захворювання або у разі збереження симптомів після кількох місяців отримання консервативної терапії [7, 8].

Кожне аноректальне захворювання є поліетіологічним захворюванням, зазвичай має хронічний характер і часто потребує індивідуального підбору терапії. Основними цілями місцевого лікування є зменшення запалення, послаблення симптомів хвороби, повернення пацієнта до нормальної життєдіяльності.

Місцеві лікарські препарати для симптоматичної терапії гемороїдальної хвороби

На всіх стадіях гемороїдальної хвороби показані препарати для симптоматичного

лікування. Це стероїдні й нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики, в'яжучі та пом'якшувальні речовини як у монотерапії, так і в комбінації [17, 18].

Місцеві препарати також використовують як допоміжні засоби при склеротерапії або хірургічних втручаннях. Більшість з них допомагають пацієнту підтримувати особисту гігієну, полегшують свербіж і біль. Найчастіше в проктології застосовують такі форми препаратів, як креми та мазі для періанальної та анальної зон, для ректального введення, а також ректальні супозиторії (свічки).

Місцеві препарати зазвичай містять такі інгредієнти (окремо або в комбінації) [19]:

- **протектанти** (захисні засоби): гель гідроксиду алюмінію, масло какао, гліцерин, каолін, ланолін, мінеральне масло, білий вазелін, крохмаль, оксид цинку тощо. Захисні засоби запобігають подразненню періанальної ділянки завдяки формуванню фізичного бар'єра на шкірі, який перешкоджає контакту подразненої шкіри з виділеннями із прямої кишки, а також зменшує подразнення, свербіж, біль і печіння;
- **аналгетики**: ментол, камфора, смола ялівцю (зменшують біль і свербіж);
- **судинозвужувальні засоби**: ефедрин, адреналін і фенілефрин (зменшують біль і свербіж, збільшуючи тривалість дії місцевих анестетиків на нервові закінчення);
- **в'яжучі речовини**: каламін і гамамеліс (викликають коагуляцію білків у клітинах періанальної ділянки або вистилають анальний канал, що забезпечує сухість шкіри, зменшує печіння, свербіж і біль);
- **антисептики**: борна кислота, фенол, бензалконію хлорид, хлоргексидин тощо (зменшують бактеріальну контамінацію з прямої кишки);
- **кератолітики**: резорцин тощо (завдяки яким препарати, нанесені на анальну й періанальну ділянку, проникають у більш глибокі тканини);
- **місцеві анестетики**: топічні протигемороїдальні препарати часто містять місцеві анестетики, які сприяють

зменшенню болю і свербіжу, а також забезпечують місцеву втрату чутливості (анестезію) шляхом блокування нервового імпульсу в ділянці нанесення препарату. Їх зона впливу — мембрана аксональної клітини, де анестетики взаємодіють із натрієвими каналами. Після нанесення на уражену ділянку місцеві анестетики забезпечують швидке зменшення свербіжу й болю. Місцеві анестетики амідного типу — прамокаїн, лідокаїну гідрохлорид і цинхокаїну гідрохлорид — найчастіше застосовують у проктології. Вони кращі за сполуки складних ефірів (прокаїну, бензокаїну і тетракаїну), які метаболізуються в параамінобензойну кислоту і частіше спричиняють алергічні реакції та сенсibilізацію шкіри [20];

- **стероїди**: близько 60% усіх топічних антигемороїдальних препаратів містять кортикостероїди, які справляють протизапальний, протиалергічний і протисвербіжний ефекти. Кортикостероїди дифундують у клітини і зв'язуються зі стероїдними рецепторами в цитоплазмі, утворюючи стероїдорецепторний комплекс [21]. Активованій комплекс зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК і модифікує транскрипцію генів, що в підсумку впливає на синтез медіаторів запалення [22]. В результаті зменшуються дилатація капілярів, міжклітинний набряк та інфільтрація тканин, пригнічується капілярна проліферація [23].

Обґрунтування доцільності застосування комбінованих препаратів для лікування запальних аноректальних захворювань

Антигемороїдальні препарати найчастіше являють собою комбінації різних речовин. Фіксовані комбінації топічних антигемороїдальних препаратів, що містять кортикостероїди (гідрокортизон, преднізолон, флуокортолон) і місцевий анестетик (цинхокаїн, лідокаїн), широко використовують у клінічній практиці [17, 18, 24, 25]. Такі комбінації не забезпечують повного одужання, але вони успішно усувають симптоми й покращують якість життя пацієнтів.

Протизапальна, протисвербіжна, протиалергічна, антипроліферативна, судинозвужувальна і антиексудативна дія кортикостероїдів проявляється зменшенням запалення, вазодилатації, кровотечі. Ці ефекти забезпечують процес загоєння і полегшують симптоми (біль, свербіж тощо). Оскільки механізм дії кортикостероїдів

Таблиця. Сила дії кортикостероїдів у комбінованих препаратах з анестетиками

Комбінації кортикостероїдів з анестетиком	Клас кортикостероїдів*	Назва препарату
Гідрокортизон, лідокаїн	I	Анамнтл НС, ксилопрокт
Гідрокортизон, цинхокаїн	I	Проктоседил
Гідрокортизон, бензокаїн	I	Проктосол
Гідрокортизон, прамокаїн	I	Проктофоам, прамазон, тукс
Гідрокортизон, преднізолон, бензокаїн	I	Геморан
Преднізолон, лідокаїн	I	Борагінол
Преднізолон, цинхокаїн	I	Рускус лоренс, шеріпрокт
Тріамцинолону ацетонід, лідокаїн	II	Ансо
Бетаметазон, лідокаїн	III	Ановейт
Дифлуокортолону валерат, лідокаїн	III	Неріпрокт
Флуокортолону півалат, лідокаїн	III	Реліф Про
Флуоцинонід, лідокаїн	III	Джеліпрокт
Флуоцинолону ацетонід, кетокаїн	III	Проктолін
Флуоцинолону ацетонід, лідокаїн	III	Синалар Ректал
Флуокортолону півалат, флуокортолону капроат, цинхокаїн	III	Ультрапрокт

*Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical) B00O3.

опосередкований експресією і пригніченням клітинних білків, ефект не настає миттєво. Тому важливо комбінувати кортикостероїди із швидкодіючим місцевим анестетиком, який забезпечує послаблення болю і свербежу відразу після застосування засобу.

Крім подвійного механізму дії комбіновані препарати мають ще одну перевагу: пацієнту простіше використовувати один засіб, а не два окремо. Тому застосування комбінованих препаратів підвищує комплаєнс і забезпечує дотримання режиму лікування. Більш того, фіксована комбінація активних інгредієнтів гарантує застосування компонентів у необхідних пропорціях і дозуваннях.

Сила дії кортикостероїдів

Більшість синтетичних кортикостероїдів є похідними кортизолу й мають виражену протизапальну активність і біодоступність. Здатність кортикостероїдів зменшувати запальні шкірні реакції можна кількісно оцінити й класифікувати за допомогою непрямих тестів (тест на вазоконстрикцію і тест пригнічення ультрафіолетіндукованої еритеми). Наприклад, тест на вазоконстрикцію оцінює силу дії топічного кортикостероїда, оскільки існує кореляція між вазоконстрикцією під дією кортикостероїда та його ефективністю в клінічній практиці [26, 27]. Цю фармакологічну модель було прийнято для прогнозування клінічної ефективності та місцевої біодоступності, і вона лежить в основі класифікації топічних кортикостероїдів за силою дії Miller і Munro [28].

В Європі для оцінки сили дії кортикостероїдів найчастіше використовують анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію (Anatomical Therapeutic Chemical), розроблену Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Відповідно до неї топічні кортикостероїди поділяють на чотири групи: I – слабкі (гідрокортизон, преднізолон); II – помірно сильні (дексаметазон, триамцинолон); III – сильні (бетаметазон, дифлуокортон); IV – дуже сильні (клобетазол, гальцинонід) (табл.).

Фармакокінетичні властивості топічних комбінацій

Завдяки більш високій ліпофільності кортикоїдні ефіри, такі як преднізолону капроат, флуокортолону півалат, флуокортолону капроат і дифлуокортолону валерат, проникають крізь шкіру краще, ніж вільні кортикостероїдні спирти. Тому їх часто використовують у складі місцевих препаратів. Ці 21-ефірні кортикостероїди зазвичай є проліками і частково гідролізуються в шкірі до вільного кортикостероїда [29], який швидше зв'язується з глюкортикоїдним рецептором, аніж вихідна сполука.

Для досягнення ефекту при застосуванні місцевих протизапальних препаратів не потрібне їх надходження в системний кровоток, проте для оцінки ризику розвитку системних побічних ефектів кортикостероїдів необхідно знати про ступінь системної біодоступності кортикостероїдів після ректального або періанального застосування. В одному із досліджень автори оцінювали абсорбцію кортикостероїдів і лідокаїну в рівноважному стані при повторному застосуванні свічок після введення двох супозиторіїв з вмістом у кожному 1 мг флуокортолону півалату і 40 мг лідокаїну гідрохлориду, який використовували в дослідженнях під торговою назвою Долопрокт фармацевтичної компанії Байер (в Україні цей препарат має назву Реліф Про). Згідно з результатами дослідження після місцевого ректального застосування флуокортолону півалату для супозиторіїв системна доступність становила близько 5%, для ректального крему – 15%. Біодоступність лідокаїну виявилася схожою

з такою ректального крему і супозиторія (24-30% від призначеної дози) [30].

Рівень лідокаїну в плазмі крові після ректального введення лідокаїну гідрохлориду (у складі ректального крему Реліф Про) становив 0,1 мкг/мл. Для порівняння: вплив на серцево-судинну систему спостерігається лише при такому рівні лідокаїну в плазмі крові, що в 20-50 разів перевищує ці значення, а побічні ефекти з боку нервової системи – при рівні лідокаїну >56 мкг/мл. Отже, застосування ректального крему Реліф Про відповідно до рекомендацій виробника не передбачає можливості розвитку системних токсичних ефектів [30].

Під час дослідження кремів, що містять флуокортолону півалат або флуокортолону капроат, встановлено, що флуокортолону півалат проникає в шкіру швидше, ніж флуокортолону капроат, що приводить до більш швидкого ефекту і більш тривалої дії в ділянці нанесення [31].

Важливим є також і склад допоміжних речовин лікарської форми, оскільки вони здатні впливати на ефективність (тобто абсорбцію), переносимість та аплікаційні властивості активного інгредієнта. Як креми, так і мазі містять суміш наповнювачів на водній та масляній основах. Більш висока частка масляної основи у складі мазі збільшує абсорбцію активних інгредієнтів. При гострих і підгострих

дерматозах креми, які швидко проникають через епідерміс, зазвичай більш ефективно діють у ділянках, у яких з'являються опрілості (періанальна ділянка), але більш виражені оклюзивні властивості мазей можуть мати переваги у разі розвитку хронічних процесів (наприклад, ліхеніфікація при анальній екземі) [31, 32].

Ефективність за результатами клінічних досліджень

Було проведено кілька клінічних досліджень за участю 929 пацієнтів, що страждали на запалення прямої кишки або анальної ділянки, у тому числі

Продовження на стор. 42.

НОВИНКА

Перешкоди на шляху до туалету МОЖЛИВО ПОДОЛАТИ

ГЕМОРОЙ

Завдяки сильному компоненту*

УСУВАЄ БОЛІСНІ СИМПТОМИ ГЕМОРОЮ

*Відповідно до АТС класифікації, що розроблена ВООЗ, Флуокортолон належить до класу сильних кортикостероїдів.
B. Havlickova Topical corticosteroid therapy in proctology indications/Aliment Pharmacol Ther/2010-31 (Suppl. 1), P. 25-26.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією. Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції для застосування. Відпускається без рецепта. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.
Регістраційні посвідчення МОЗ України № UA/10318/01/01 від 25.12.2014 та UA/10318/02/01 від 26.01.2015.

ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б, тел.: (044) 220-33-00, www.bayer.ua.

L.UA.MKT.CH.02.2018.0076

B. Havlickova, Третій медичний факультет, Карлів університет у Празі, Чехія

Топічні кортикостероїди
в проктологічній практиці

Продовження. Початок на стор. 40.

на гемороїдальну хворобу [35–38]. Пацієнти отримували крем або свічки Реліф Про чи їх комбінацію упродовж чотирьох тижнів, більшість пацієнтів пройшли курс лікування від 8 до 21 дня.

Наприкінці дослідження здійснили оцінку динаміки суб'єктивних (біль, печіння, свербіж) та об'єктивних (еритема, набряк, поверхнева анальна тріщина, спазм сфинктера, тріщини на шкірі, мокнуття, ліхеніфікація, лущення та інфікування *Candida albicans*) симптомів, з точки зору пацієнта і лікаря. Пацієнти ранжували симптоми як «тяжкі», «легкі» чи «відсутні» до, під час і після лікування. Крім того, пацієнтам і лікарям було запропоновано оцінити терапевтичний ефект як «добрий», «помірний» або «поганий».

Високу частоту покращення показників було відзначено в усіх дослідженнях; особливо ефективно послаблялися біль і свербіж. Лікарі та пацієнти оцінили ефективність як «добру» у понад 80% випадків. Відзначено також добру переносимість лікування.

Результати дослідження ефективності лікування кремом Реліф Про [35] подані на рисунку.

На підставі результатів досліджень і більш як 20-річного клінічного досвіду можна зробити висновок, що комбінація флуокортолону півалату і лідокаїну гідрохлориду ефективна при лікуванні запалення та інших симптомів гемороїдальної хвороби.

Переносимість і безпека

Для уникнення ризику системних побічних ефектів у препаратах для ректального і періанального застосування переважно використовують кортикостероїди й анестетики з обмеженою біодоступністю. При застосуванні препарату відповідно до інструкції в рідкісних випадках можуть розвиватися шкірні алергічні реакції. Загалом під час використання комбінації кортикостероїд + анестетик у лікуванні аноректального захворювання спостерігається доволі сприятливий профіль безпеки. Періодичний огляд безпеки вищезазначених препаратів, що представлені на ринку понад 40 років, показав, що серед десятків мільйонів випадків їхнього застосування у менш як 1% пацієнтів

виникли несприятливі побічні явища, однак усі вони були незначними [30].

У клінічних дослідженнях ефективності Реліф Про за участю понад 1100 пацієнтів побічні ефекти спостерігалися приблизно у 30 пацієнтів (<3%) [35–38]. Для обох форм препарату найчастішими небажаними реакціями були свербіж і печіння, переважно помірної вираженості. У деяких пацієнтів на тлі застосування свічок розвинулася діарея. У ході рандомізованих контрольованих досліджень характер і кількість побічних ефектів були схожими в усіх трьох групах [33, 34]. Кількість побічних ефектів, зареєстрованих з приводу застосування крему Реліф Про в реальній клінічній практиці впродовж понад 25 років, у край низька [30].

Висновок

Більшість людей хоча б один раз у житті стикаються із симптомами гемороїдальної хвороби різного ступеня вираженості. У такому випадку найчастіше призначають консервативну терапію, в основі якої є зміна способу життя, у тому числі дотримання суворої дієти й обов'язкове виконання фізичних вправ. Додаткове застосування місцевих препаратів забезпечує швидке послаблення симптомів і нівелювання найбільш дискомфортних проявів гемороїдальної хвороби, відновлення нормальної життєдіяльності й повернення гарного самопочуття. Перевагами комбінованих препаратів є поєднання декількох ефектів і висока прихильність пацієнтів до рекомендацій лікаря.

Виражена протизапальна дія топічних кортикостероїдів приводить до швидкого зменшення болю, свербіжів і об'єктивних ознак запалення при аноректальному захворюванні (набряк і еритема). Це особливо актуально у разі тромбування геморою, під час якого спостерігається сильне запалення тканин. Пацієнтам із внутрішнім гемороєм III або IV стадії перед хірургічним втручанням можна пройти курс лікування топічним кортикостероїдом для зменшення набряку та запалення. Додавання анестетика до кортикостероїдів дає змогу практично відразу усунути біль і свербіж. Швидке знеболювання при використанні місцевого анестетика дозволяє без страждань дочекатися настання протизапального ефекту кортикостероїда. Застосування комбінації кортикостероїд

+ анестетик для місцевого лікування аноректального захворювання, включаючи гемороїдальну хворобу, ґрунтується на багаторічному клінічному досвіді й продемонструвало позитивний клінічний ефект і сприятливий профіль безпеки.

Значне поліпшення якості життя пацієнтів унаслідок застосування зазначених комбінованих препаратів дозволяє віднести їх до актуальних і вкрай необхідних, оскільки сприяє задоволенню основних потреб при лікуванні внутрішнього і зовнішнього геморою, свербіжів, анальних тріщин, проктиту і анальної екземи.

Література

- Dennison A.R., Wherry D.C., Morris D.L. Hemorrhoids: nonoperative management. Surg Clin North Am. 1988. Vol. 68. P. 1401-1409.
- Haas P.A., Haas G.P., Schmaltz S. et al. The prevalence of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1983. Vol. 26. P. 435-439.
- Johanson J.F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. Gastroenterology. 1990. Vol. 98. P. 380-386.
- Bleady R., Pena J.P., Rothenberger D.A. et al. Symptomatic haemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. Dis Colon Rectum. 1992. Vol. 35. P. 477-481.
- Kuehn H.G., Gebbensleben O., Hilger Y. et al. Relationship between anal symptoms and anal findings. Int J Med Sci. 2009. Vol. 6. P. 77-84.
- Wienert V., Litz H., Raulf F. Handbuch Haemorrhoidalleiden. Uni-Med Brennen. 2008. Vol. 30.
- Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. J Am Coll Surg. 2007. Vol. 204. P. 102-117.
- Acheson A.G., Scholefield J.H. Management of hemorrhoids. BMJ. 2008. Vol. 336. P. 380-383.
- Johannsson H., Graf W., Pahlman L. Bowel habits in haemorrhoid patients and normal subjects. Am J Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 401-406.
- Weichert G.E. An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther. 2004. Vol. 17. P. 129-133.
- Wacker J., Hartschuh W. Differential diagnosis of chronic perianal dermatitis. Premalignant and malignant disorders (Article in German). Hautarzt. 2004. Vol. 55. P. 266-272.
- Kranke B., Trummer M., Brabek E. et al. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients (Article in German). Wien Klin Wochenschr. 2006. Vol. 118. P. 90-94.
- Hardy A., Chan C.L.H., Cohen C.R.G. The surgical management of haemorrhoids: a review. Dig Surg. 2005. Vol. 22. P. 26-33.
- Weyandt G. Proctology. J Dtsch Dermatol Ges. 2007. Vol. 5. P. 503-519.
- Chand M., Nash G.F., Dabbas N. The management of haemorrhoids. Br J Hosp Med. 2008. Vol. 69. P. 35-40.
- Staroselsky A., Nava-Ocampo A.A., Vohra S. et al. Haemorrhoids in pregnancy. Can Fam Physician. 2008; 54: 189-90.
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (AWMF). Guidelines of the German Society of Proctology 081/007: Haemorrhoids, 2007. Available at: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/081-007.htm> (accessed 20 January 2010).
- Madoff R.D., Fleshman J.W. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004; 126: 1463-73.
- Marks J. Haemorrhoids (PILES). In: Sokol TP, ed. Digestion A-Z. Available at: <http://www.Medicine.net.com/hemorrhoids/article.htm> (accessed 20 January 2010).

- Eggleston S.T., Lush L.W. Understanding allergic reactions to local anesthetics. Ann Pharmacother. 1996; 30: 851-7.
- Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. Clin Allergy. 1986; 16: 281-8.
- Truss M., Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. Endocr Rev. 1993; 14: 459-79.
- Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotropic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A. (Hrsg.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10. Aufl.). New York, McGraw-Hill, 2001: 1649-78.
- American Gastroenterological Association. AGA medical position statement: diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004; 126: 1461-2.
- Alonso-Coello P., Castillejo M.M. Office evaluation and treatment of hemorrhoids. J Fam Practice. 2003; 52. Available at: <http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=1447&UID> (accessed 12 February 2010).
- Niedner R., Schopf E. Clinical efficacy of topical glucocorticoid preparations and other types of dermatics in inflammatory diseases, particularly in atopic dermatitis. Curr Probl Dermatol. 1993; 21: 157-69.
- Shah V.P., Peck C.C., Skelly J.P. 'Vasoconstriction' – skin blanching – assay for glucocorticoids – a critique. Arch Dermatol. 1989; 125: 1558-61.
- Miller J., Munro D. Topical corticosteroids: clinical Pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1980; 19: 119-34.
- Tauber U. Biologic availability of diflucortolone-21-valerate in human skin. (Article in German) Arzneimittelforschung. 1983; 33: 1503-7.
- Intendis data on file.
- Intendis data on file.
- Harrison R.F., Brennan M. Evaluation of two local anaesthetic sprays for the relief of post-episiotomy pain. Curr Med Res Opin. 1987; 10: 364-9.
- Igarashi K., Kasuya F., Mori E., Fukui M. Determination of dibucaine in biological samples by gas chromatography with a nitrogen-phosphorous detector. J Chromatogr. 1987; 415: 407-12.
- Igarashi K., Kasuya F., Fukui M. et al. Determination of dibucaine and its metabolites in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detector. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1987; 35: 3033-6.
- Igarashi K., Kasuya F., Fukui M. Metabolism of dibucaine. II. Disposition and metabolism of dibucaine in rats. J Pharmacobiodyn. 1989; 12: 523-9.
- Ayres P.J.W., Hooper G. Assessment of the skin penetration properties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. Br J Dermatol. 1978; 99: 307-17.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A. et al. Adverse effects of topical corticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006; 54: 1-15.
- Lutz M.E., al-Azhary R.A. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 1141-4.
- Intendis, data on file (Schering report 5681-8010).
- Intendis, data on file (Schering report 5694-8010).
- Intendis data on file (Schering report 5710-70134-70135).
- Intendis data on file (Schering report 5711-81049-81050).
- Intendis data on file (Schering report 5712-70136).
- Intendis data on file (Schering report 4294-79156-79157).
- Chlebarov C. Die Behandlung des hamorrhoidalen Symptomen komplexes – Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Proctoparf mit einem prednisolonhaltigen Präparat. Therapiewoche. 1985; 35: 27.
- Intendis data on file.
- Von Michael J. Zur Therapie des anorektalen Symptomenkomplexes. Medizinische Mitteilungen. 1969; 30: 2.
- Iwadare J. Clinical evaluation of Neriproct ointment and suppository in hemorrhoids (Article in Japanese). Shinyaku Rinsho. 1994; 43: 158-69.
- Niedner R. External administration of glucocorticosteroids. Part I: administration guidelines – classification (Article in German). Fortschr Med. 1992; 110: 327-9.
- Neumann G., Niv Y., Bat L. et al. Effectiveness and absorption of rectal hydrocortisone acetate foam in non-specific proctocolitis. Isr J Med Sci. 1989; 25: 189-92.
- Frosch P.J., Behrensbeck E. – M., Frosch K. et al. The Dühring chamber assay for corticosteroid atrophy. Br J Dermatol. 1981; 104: 57-65.
- Yiannias J.A., el-Azhary R.A. Contact Allergen Avoidance Program: a topical skin care product database. Am J Contact Dermat. 2000; 11: 243-7.
- Kugler K., Brinkmeier T., Frosch P.J. et al. Anogenital dermatoses – allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature. J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3: 979-86.
- Marques C., Faria E., Machado A. et al. Allergic contact dermatitis and systemic contact dermatitis from cinchocaine. Contact Dermatitis. 1995; 33: 443.
- Kearney C.R., Fewings J. Allergic contact dermatitis to cinchocaine. Australas J Dermatol. 2001; 42: 118-9.
- Erdmann S.M., Sachs B., Merk H.F. Systemic contact dermatitis from cinchocaine. Contact Dermatitis. 2001; 44: 260-1.
- Jussi L., Lammintausta K. Sources of sensitization, cross-reactions, and occupational sensitization to topical anaesthetics among general dermatology patients. Contact Dermatitis. 2009; 60: 150-4.
- Intendis data on file.
- Fellows E.J., Macko E. The topical anaesthetic activity of an isoquinoline compound. J Pharmacol Exp Ther. 1951; 103: 306-9.

Стаття підготовлена за матеріалами статті B. Havlickova «Topical corticosteroid therapy in proctology indications». Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010. Vol. 31. P. 19–32.

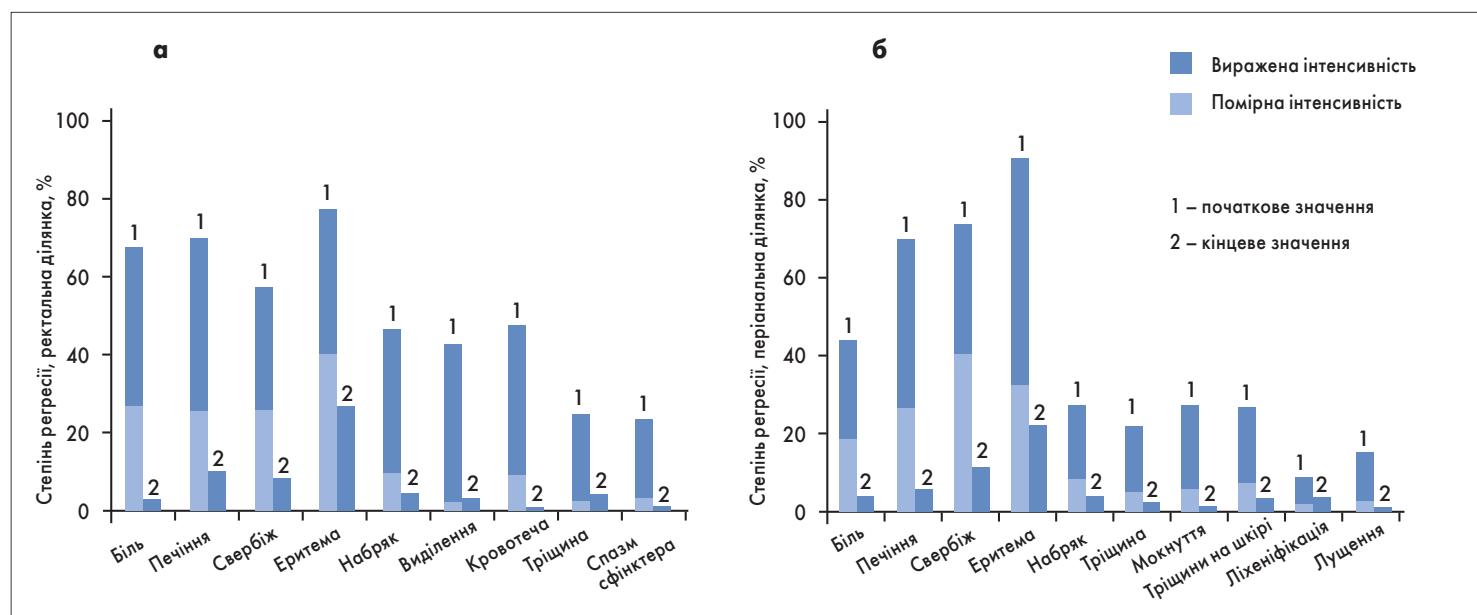


Рис. Оцінка регресії окремих симптомів у ректальній (а) і періанальній (б) ділянках лікарями і пацієнтами через 1-3 тиж від початку лікування кремом Реліф Про* [35]

*Флуокортолону півалат 0,1% (1 мг/г) і лідокаїну гідрохлорид 2,0% (20 мг/г).

Р.М. Витовский, В.В. Исаенко, А.А. Пищулин, В.Ф. Онищенко, А.З. Параций, И.Г. Яковенко, Д.Н. Дядюн, Т.И. Дедкова,
ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

Случай необычного роста злокачественной опухоли левого предсердия

В литературе злокачественные опухоли сердца подразделяют на первичные (изначально поражающие структуры сердца) и вторичные (метастатические) новообразования [2, 4-9].

Около 75% всех первичных сердечных новообразований являются по своему гистологическому строению доброкачественными [4, 6, 7]. Первичные злокачественные сердечные новообразования встречаются крайне редко, что объясняется, по-видимому, особенностями метаболизма миокарда, коронарным кровотоком и ограниченностью лимфатических соединений внутри сердца [6, 7, 9]. На аутопсии они выявляются намного чаще, чем при клинических исследованиях. Вторичные опухоли сердца встречаются в 13-40 раз чаще, чем первичные [8]. Метастазирование в сердце или прорастание опухоли в миокард и перикард регистрируют, по различным данным, у 0,3-27% умерших от злокачественных новообразований. Метастазы в сердце чаще всего возникают на фоне развернутой клинической картины основного заболевания. При этом обычно обнаруживают первичный опухолевый очаг или уже имеющееся метастатическое поражение где-либо в грудной или брюшной полости. Наиболее часто такое вторичное поражение сердца наблюдается при раке легкого, пищевода, молочной или щитовидной железы, почек, а также при меланомах, лимфомах, миеломах, лимфогранулематозе [1, 3-5].

У большинства больных опухолевое поражение сердца служит причиной клинических проявлений, связанных с препятствием прохождения крови в полостях сердца. Поражая миокард, злокачественная опухоль может негативно влиять на его контрактильную способность. При этом клинические симптомы могут быть самыми различными. Чаще всего это одышка, появление систолического шума, признаки острого перикардита, тампонады сердца, быстрое увеличение сердечного контура при рентгенологическом исследовании, внезапно появившееся нарушение ритма сердца, атриовентрикулярная блокада, застойная сердечная недостаточность и др. При опухолях сердца клинические проявления больше зависят от локализации и размеров опухоли, чем от ее гистологического типа. Многие из этих признаков и симптомов могут наблюдаться также при миокардитах, перикардитах, кардиомиопатиях или быть результатом лучевой терапии либо химиотерапии [3, 6-9].

В постановке правильного диагноза опухоли сердца и для визуализации новообразования неоценимую помощь оказывает эхокардиография (ЭхоКГ). Для уточнения диагноза дополнительно применяют такие диагностические инструментальные методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томография для определения распространенности опухолевого процесса, а также в некоторых случаях для определения характера новообразования. Ангиография может выявить форму отдельных частей опухоли и ее влияние на гемодинамику [7].

Несмотря на применение представленных методов исследования, иногда определить распространенность и конфигурацию опухолевого процесса крайне сложно. Об этом свидетельствует случай необычного роста злокачественной опухоли сердца, который наблюдался в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии (НИССХ) им. Н.М. Амосова НАМН Украины.

В НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины с 1970 г. по настоящее время наблюдалось 60 больных с различными видами и локализацией злокачественных опухолей сердца, что составило 6,8% от общего количества поступивших пациентов с сердечными опухолями (889). Локализация злокачественной опухоли сердца в правом предсердии отмечена у 7 (11,7%) больных, что является третьей по частоте локализацией изолированного выявления в камерах сердца данной патологии (наиболее часто — в левом предсердии (ЛП) — 23, или 38,3%).

Цель работы — представить случай поражения ЛП злокачественным новообразованием, характер и размер которого были распознаны только во время операции, а также особенности хирургического лечения такого поражения.

Случай интересен в связи со сложностью диагностики и выявленной во время операции необычной конфигурацией опухолевого процесса.

Изучали особенности клинического течения заболевания. Применяли как лабораторные, так и инструментальные методы исследования, среди которых ведущая роль принадлежала трансторакальной и чреспищеводной двухмерной доплер-ЭхоКГ с цветным доплеровским картированием, позволившей выявить новообразование.

Клинический случай

Пациент Г., 22 года, история болезни № 878, поступил в НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины 17.02.2017 г. с диагнозом «миксома ЛП». Предварительный диагноз миксома ЛП поставлен при комплексном обследовании в областной больнице по месту жительства, куда больной был госпитализирован 2 нед ранее по поводу кровотечения из язвы пилорического отдела желудка, остаточных явлений двусторонней нижнедолевой пневмонии. После проведенного лечения наступило улучшение. Однако при плановом проведении ЭхоКГ-исследования в полости ЛП было обнаружено подвижное новообразование. В связи с этим для уточнения диагноза и проведения кардиохирургической операции пациент был направлен в НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины.

Согласно данным анамнеза считает себя больным с апреля 2016 г., когда впервые возникли признаки острого нарушения мозгового кровообращения, проявившиеся преходящим ограничением движения правых конечностей и нарушением речи. Такие же преходящие нарушения повторно возникли в августе и ноябре 2016 г., сопровождались потерями сознания. При этом отмечались постоянные жалобы на одышку и утомляемость, связанные с физической нагрузкой, периодически возникающие боли в области сердца. Клинических признаков выраженной застойной сердечной недостаточности не было. Артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Семейный анамнез, анамнез жизни — без особенностей. При объективном обследовании отмечены бледность кожных покровов и слизистых, небольшой цианоз губ.

Со стороны других органов и систем, а также в результате лабораторных исследований патологических изменений не отмечено. Аускультативно определяется систолический шум малой интенсивности в проекции верхушки. Рентгенологическое исследование выявило незначительное увеличение сердца, отмечалось некоторое ослабление легочного рисунка. На электрокардиограмме — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 70 уд/мин. Признаков перегрузки желудочков сердца, коронарной недостаточности не выявлено. Общие клинические анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови были в пределах нормы.

При проведении двухмерной ЭхоКГ в ЛП лоцировалось крупное, хаотически подвижное, значительно фрагментированное бесформенное образование, пролабирующее в левое атриовентрикулярное отверстие, перемещаясь в систолу и диастолу, проникая в полость левого желудочка, достигая его верхушки. Опухоль не имела четких контуров, изменяя свою форму в процессе движения, с большой степенью

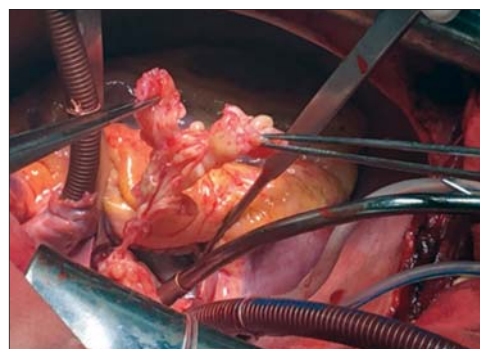


Рис. 1. Операция по удалению ангиомиксосаркомы

вероятности отрыва ее фрагментов с угрозой эмболии. При этом место прикрепления четко уточнить не удалось, хотя было высказано предположение о ее возможном прикреплении в области правых легочных вен и купола ЛП. Согласно признакам, выявленным при проведении ЭхоКГ, дифференцировать характер опухоли не представлялось возможным. Сократимость и размеры левого желудочка были в пределах нормы (конечно-диастолический индекс — 117, фракция выброса — 55%). Определялась умеренная (до 1,5+) недостаточность митрального клапанного аппарата.

Заключение обследования невропатолога: смешанная энцефалопатия (посттравматическая — интоксикационная по анамнезу), четыре синкопальных пароксизма (начиная с апреля 2016 г.), чувствительная правосторонняя болевая гемипарестезия.

Электроэнцефалография: низкоамплитудная, слегка дезорганизованная активность без локальной патологии. Функциональная реактивность ослаблена.

Эхоэнцефалоскопия: патологических изменений не выявлено.

Учитывая значительный риск фрагментации новообразования, больному предложено безотлагательное оперативное лечение, которое было проведено 17.02.2017 г. в условиях искусственного кровообращения. Предполагаемым объемом операции было удаление новообразования из ЛП и реконструктивная коррекция поражения митрального клапана.

По стандартной методике налажено искусственное кровообращение. Канюлированы аорта и полые вены. Операцию выполняли при умеренной гемодилюции и гипотермии (28 °C). Защита миокарда включала применение раствора «Кустодиол» и местное охлаждение сердца ледяной крошкой.

После продольного рассечения правого предсердия и межпредсердной перегородки в полости ЛП обнаружено белесоватое образование, плотнотканной консистенции и крайне необычной формы (рис. 1). Из просвета ЛП в полость правого предсердия извлечена опухоль, представленная множеством щупальцеобразных отростков, длина которых достигала 15 см (рис. 2). При этом наиболее длинные отростки располагались в просвете митрального клапана.

После удаления опухоли из ЛП осуществлена попытка удаления основания новообразования, которое распространялось от устьев левых легочных вен по куполу ЛП до устья правой нижней легочной вены. После удаления сращений опухоли с задней стенкой ЛП и самой опухоли иссечено основание опухоли с участком стенки ЛП размером 5х3 см. Иссечение задней стенки ЛП от устьев левых легочных вен до устья нижней легочной вены позволило полностью



Рис. 2. Ангиомиксосаркома щупальцеобразной формы, удаленная из полости ЛП



Р.М. Витовский

освободить полость ЛП от новообразования, достигнув радикальности операции. Подлежащие ткани обработаны диатермокоагуляцией. Край образовавшегося дефекта удалось сближить и сшить двухрядным швом (пролен 4-0). Учитывая наличие митральной недостаточности за счет отрыва хорд от передней створки в сегментах АП и АП, выполнена пластика митрального клапана: реимплантированы хорды в данные сегменты передней створки. При выполнении гидропробы и последующего ЭхоКГ-исследования зарегистрирована адекватная компетентность митрального клапана. При помощи экспресс-биопсии определена низкодифференцированная ангиомиксосаркома. Диагноз был уточнен при более детальном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании.

Послеоперационный период проходил без особенностей. В общеклиническое отделение пациент переведен на 2-е сутки. В удовлетворительном состоянии больной выписан на 12-е сутки после операции и направлен на дальнейшее лечение в онкологический стационар по месту жительства.

Обсуждение

Описанный случай является неординарным примером поражения злокачественным опухолевым процессом полости сердца. Ранее в нашей практике встречались пациенты со злокачественным поражением ЛП опухолью, прорастающей через просвет легочных вен, особенно из левой верхней легочной вены. Составляет определенные трудности проведение дифференциальной диагностики злокачественной опухоли с миксомой ЛП, тем более что миксома в 80% случаев локализуется именно в этой камере сердца и чаще всего имеет круглую или овоидную форму с короткими, подвижными отростками.

Выводы

Представленный случай демонстрирует возможность большого разнообразия форм и конфигураций злокачественного поражения ЛП, еще раз подтверждает реальность наличия опухолей, форму которых трудно дифференцировать без визуализации. При этом клинические проявления поражения сердца и магистральных сосудов, несмотря на наличие большого объема новообразования, могут быть крайне скудными.

Литература

1. Кипренский А.Ю., Нечаенко М.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение немиксоматозных опухолей сердца // Казанский мед. журн. — 2014. — Т. 95, № 6. — С. 821-830.
2. Кнышов Г.В., Витовский Р.М., Захарова В.П. Опухоли сердца. — К., 2005. — 256 с.
3. Anvari M.S., Naderan M., et al. Clinicopathologic review of non-myxoma cardiac tumors: a 10-year single-center experience // Cardiology. — 2014. — Vol. 129. — P. 199-202.
4. Diaz A., Di Salvo C., et al. Left atrial and right ventricular myxoma: an uncommon presentation of a rare tumour // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2011. — Vol. 12, № 4. — P. 622-623.
5. Hoffmeier A., Sindermann J.R., Scheld H.H., et al. Cardiac tumors — diagnosis and surgical treatment // Deutsches Arzteblatt International. — 2014. — Vol. 111 (12). — P. 205-211.
6. Neragi-Miandoab S., Kim J., Vlahakes G.J. Malignant tumours of the heart: a review of tumour type, diagnosis and therapy // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). — 2007. — Vol. 19 (10). — P. 748-756.
7. Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2006. — Vol. 29 (6). — P. 925-932.
8. Simpson L., Kumar S.K., Okuno S.H., et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience // Cancer. — 2008. — Vol. 112 (11). — P. 2440-2446.
9. Yuan S.M., Shinfeld A., Lavee J., et al. Imaging morphology of cardiac tumours // Cardiol J. — 2009. — Vol. 16 (1). — P. 26-35.

Статья была напечатана в журнале «Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія», № 3, 2017.

Я.В. Фищенко, к. мед. н., ортопед-травматолог высшей категории, старший научный сотрудник
ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

Применение радиочастотной нейроабляции при дегенеративном остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов

Радиочастотная нейроабляция (РЧНА) – процедура, которая используется для уменьшения боли. Электрический ток, вырабатываемый радиочастотными волнами, способствует нагреванию небольшого участка нервной ткани, вызывая его валлерову дегенерацию и тем самым снижая болевые сигналы, которые поступают из конкретной области. РЧНА – селективный, безопасный и эффективный метод лечения, обеспечивающий длительное облегчение боли путем прерывания передачи ноцицептивных сигналов в центральную нервную систему от пораженного органа. Процедура успешно применяется в качестве средства лечения боли при различных заболеваниях, включая фасеточный синдром, радикулопатию, дисфункцию крестцово-подвздошного сустава, боли в коленном и тазобедренном суставах, подиатрии.

Особенности применения РЧ денервации (абляции) при патологии тазобедренного сустава

Остеоартроз – одна из самых актуальных проблем современной ортопедии, поскольку сопровождается выраженным болевым синдромом, ограничением функции суставов, значительными экономическими затратами и повышением риска смерти. В зависимости от возраста пациента коксартроз проявляется рентгенологически у 28-43% популяции, а симптоматически – у 10-17%.

Часто, из-за выраженных деструктивных изменений в суставе, боли становятся нестерпимыми, и тогда перед пациентом неизбежно встает вопрос об операции по замене сустава. При выраженном болевом синдроме на фоне артроза тазобедренного сустава (ТБС) и невозможности по тем или иным причинам провести замену последнего все большего распространения приобретает метод РЧ абляции (РЧА) запирающего и бедренного нерва. Указанная процедура выполняется исключительно для снижения болевого синдрома. РЧ денервация чувствительных нервов ТБС – новый эффективный метод лечения коксартроза.

РЧ денервация ТБС применяется при следующих патологиях и состояниях:

- остеоартроз ТБС;
- дегенеративные заболевания суставов;
- тотальное эндопротезирование ТБС (до или после операции);
- частичное протезирование ТБС (до или после операции);
- при наличии противопоказаний для эндопротезирования ТБС;
- в случаях, когда пациенты хотят избежать или отсрочить эндопротезирование ТБС.

Ввиду того что ни один из видов лечения не способствует восстановлению хрящевой ткани, широкое распространение получил метод тотальной замены ТБС, что обеспечивает снятие болевого синдрома, возврат функции сустава, а также снижение приема обезболивающих препаратов при относительно низкой частоте осложнений. Однако у некоторых пациентов существуют ограничения к выполнению эндопротезирования, которые включают тяжелую сопутствующую патологию, системные заболевания, а также экономические факторы, связанные с длительным ожиданием операции и ее высокой стоимостью.

Метод РЧА не является альтернативой эндопротезированию ТБС. Однако РЧА может облегчить симптомы боли тогда, когда другие консервативные

методы лечения оказались неэффективны (внутрисуставные инъекции кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гиалуроновой кислоты, аутологичные инъекции препаратов крови, кинезотерапия). Кроме того, этот метод может облегчить симптомы боли в ранний послеоперационный период после эндопротезирования ТБС.

Эффективность РЧА при патологии ТБС

Последние 20 лет применение РЧНА приобретает все большую популярность. Впервые идея РЧ денервации ТБС была озвучена в 1991 г. и применена в 1993 г. японским ортопедом К. Okada. Автор доложил о 15 случаях РЧ термокоагуляции запирающего, бедренного и седалищного нервов. В большинстве случаев пациенты отмечали регресс болевого синдрома.

F. Rivera и соавт. (2012) провели проспективное исследование эффективности РЧ термической нейроабляции суставных веточек запирающего и бедренного нервов у 17 пациентов с хронической болью в ТБС на фоне остеоартроза после эндопротезирования и операции гирдлестона. Регресс болевого синдрома >50% отмечали 8 пациентов сроком >6 мес, а также значительные улучшения, по данным опросников WOMAC и Harris Hip Scores. После того как авторы отметили 3 гематомы после пункции бедренной артерии, они начали применять латеральный доступ, описанный S. Locher и соавт. (2008).

M. Kawaguchi и соавт. (2001) продемонстрировали эффективность РЧНА у 11 (79%) пациентов и отсутствие ответа – у 3. Регресс болевого синдрома в области ТБС >50% в течение от 1 до 11 мес отметили 12 пациентов. У 1 пациента, которого отнесли в группу неэффективных, отмечалось значительное уменьшение боли в области паха, однако их сохранение по боковой поверхности бедра. Учтя все эти моменты, у следующих пациентов авторы перед процедурой нейроабляции проводили диагностические блокады запирающего нерва. При недостаточном регрессе болевого синдрома на фоне блокады авторы осуществляли нейроабляцию суставных веточек не только запирающего, но и бедренного нерва (рис 1.).

H. Wu и J. Groner (2007) применили импульсную РЧНА у 2 пациентов. По сравнению с термической нейроабляцией импульсный режим, который проводят на низких температурах (42-45°), не вызывает коагуляции тканей, однако требует более точного расположения электрода – строго перпендикулярно нерву. Оба пациента отмечали

снижение болевого синдрома и улучшение функции.

В целом все проанализированные исследования, в которых изучалась результативность применения РЧНА нервов ТБС, показали достаточно высокую эффективность и относительную безопасность этой процедуры: только у 1 пациента была отмечена гипестезия по передней поверхности бедра, а также, в нескольких случаях, гематомы в месте проведения процедуры.

Результаты собственных исследований применения РЧА при патологии ТБС

В проведенном нами проспективном исследовании проанализированы результаты 36 пациентов (37 суставов), проходивших амбулаторное лечение. Средний возраст пациентов составил 66,2±1,5 года (возрастной диапазон от 40 лет до 81 года). Основной жалобой пациентов были боли в области ТБС. Рентгенологическую оценку стадии проводили по классификации J. Kellgren и J. Lawrence. Так, коксартроз 3 степени был выявлен у 27 пациентов, 4-й – у 9. Все пациенты прошли процедуру РЧНА артикулярных ветвей бедренного и запирающего нервов. Оценку результатов проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику функциональных ограничений NNS.

Достоверным считали уменьшение болевого синдрома на ≥3 см. Так, через 14 дней после РЧНА 62,2% пациентов отмечали регресс болевого синдрома в пределах 3-8 см по ВАШ (p<0,05), спустя 1 мес – 81,1%, 3 мес – 64,9%, 6 мес – 59,5%, 12 мес – 54,1% больных. Недостаточные улучшения или отсутствие динамики боли по ВАШ через 14 дней после РЧНА отмечали 37,8%, через 1 мес – 18,9%, 3 мес – 35,1%, 6 мес – 40,5%, 12 мес – 45,9% участников исследования.



Рис. 1. Схема проведения термической нейроабляции суставных веточек запирающего и бедренного нервов



Я.В. Фищенко

Оценка влияния боли на функциональные нарушения жизнедеятельности посредством опросника NNS продемонстрировала следующее: спустя 14 дней после РЧНА достоверное улучшение показателя, а именно изменение более чем на 26 баллов, отмечалось у 64,1% пациентов, через 1 мес – у 82,1%, 3 мес – у 69,3%, 6 мес – у 71,8%, 12 мес – у 76,7%. На момент окончательного опроса отсутствие динамики или недостаточное улучшение по сравнению с исходным состоянием отмечалось у 23,3% пациентов.

Особенности применения РЧ денервации (абляции) при патологии коленного сустава

Денервация (абляция) коленного сустава (КС) представляет собой новый инновационный метод лечения боли в колене без хирургической операции. Этот метод считается одним из наиболее современных. РЧ – это максимально деликатная процедура, она отличается от распространенных блокад коленных суставов тем, что при ее проведении не применяются не только гормоны, но и, за исключением местного обезболивания, вообще каких-либо лекарств. Путем точечного приложения сложной комбинации волн электрического тока к нервам, окружающим КС, в колене можно значительно уменьшить боль независимо от ее причины.

Показаниями к проведению денервации КС могут стать:

- остеоартроз КС;
- дегенеративные заболевания суставов;
- тотальное эндопротезирование КС (до или после операции);
- частичное протезирование КС (до или после операции);
- противопоказания к эндопротезированию КС;
- желание пациентов избежать или отсрочить эндопротезирование КС.

Стоит отметить, что РЧ денервация выполняется за пределами капсулы сустава, вследствие чего процедуру можно провести как до операции (при этом не создавая для нее проблем), так и после протезирования (и в этом случае эта процедура эффективна). Несмотря на благоприятные результаты эндопротезирования КС, многие пациенты жалуются на то, что боль в колене сохраняется. С появлением метода денервации КС пациенты могут рассчитывать на облегчение боли без каких-либо дополнительных операций. Этот метод также успешно применяется в тех случаях, когда другие процедуры – инъекции гиалуроновой кислоты, гормональных препаратов и даже операции на колене не принесли ожидаемого облегчения.

Преимущества метода РЧА в лечении болей в КС

У многих пациентов, вынужденных ожидать операции несколько месяцев, денервация КС поможет значительно уменьшить болевые ощущения и сделать период ожидания более комфортным. Кроме того, эта процедура имеет свои преимущества по сравнению с оперативными вмешательствами на КС, а именно:

- процедура выполняется в амбулаторных условиях под местной анестезией;
- риск инфицирования минимален;
- практически отсутствует период реабилитации, и можно вернуться к работе и активной жизни в тот же день;
- пациент не чувствует боли после выполнения процедуры.

По окончании процедуры степень обезболивания может значительно варьировать в зависимости от причины и источника боли. В большинстве случаев обезболивающий эффект длится от 10 до 18 мес, в других – жизнь без боли может продолжаться в течение многих лет.

Осложнения после процедуры редки, особенно если инъекции осуществляли с использованием техники точного позиционирования иглы. Тяжелые аллергические реакции на местные анестетики развиваются крайне редко. Эпизоды прорывной боли после манипуляции могут присутствовать, однако их легко купировать однократным приемом обезболивающих. РЧА может вызвать пятнистое онемение кожи над суставом.

Методика проведения РЧА нервов КС

Процедура РЧ денервации выполняется в 2 этапа.

1. Диагностическая блокада коленных ветвей нервов. Перед процедурой РЧ денервации выполняется диагностическая блокада, дабы убедиться, что метод РЧ коленной денервации подходит пациенту. Для этого вводится небольшое количество местного анестетика точно к коленным веточкам нервов. При условии благоприятного эффекта от временного обезболивания больному будет предложена процедура РЧ коленной денервации.

2. РЧ денервация колена. На втором этапе лечения врач выполняет процедуру «отключения» нервов колена для устранения боли и улучшения функции КС.

Как и при диагностической блокаде, второй шаг выполняется под местной анестезией. РЧНА осуществляется идентично диагностической блокаде нерва. Основное отличие заключается в применении радиоволн, а не местного анестетика по завершении процедуры. Применяются специальные иглы – так называемые канюли. Их устанавливают таким же образом, как и иглы при диагностическом тесте. После того как они правильно введены в места расположения нервов, вводится электрод. Чтобы

подтвердить правильное расположение канюли, врач в качестве «лакмусовой бумажки» проводит стимуляцию нервов и мышц (рис. 2).

• При сенсорном (чувствительном) тестировании безболезненный сигнал передается через электроды, которые избирательно стимулируют сенсорные нервы. Это позволяет убедиться в том, что вблизи электрода отсутствуют другие нервы, передающие ощущения в ногу.

• В случае моторного (двигательного) тестирования на нерв посылается другой сигнал, который избирательно стимулирует двигательные нервы. Данный вид тестирования дает возможность проверить, находятся ли вблизи канюли двигательные нервы, отвечающие за сокращение мышц в ноге.

Как только тестирование будет завершено и врач убедится, что игла находится на безопасном расстоянии от любого важного сенсорного или двигательного нерва, вводится местный анестетик. Сразу после анестезии подаются радиоволны от кончика канюли в течение 90-180 секунд. После воздействия радиоволн канюли удаляют и накладывают 3 небольшие повязки. Процесс длится менее 30 минут.

Эффективность РЧА при патологии КС

Сравнительное исследование Т. Davis (2018), посвященное оценке охлажденной РЧА как альтернативного метода лечения остеоартроза КС, показало преимущество РЧА по сравнению с инъекциями в КС стероидных препаратов. В исследовании участвовал 151 пациент (диагноз – хронический остеоартроз КС в течение более чем 10 лет). Распределение пациентов на 2 группы – группу лечения методом РЧА и группу внутрисуставного введения стероидов – осуществлялось случайным образом.

В группе РЧА у пациентов перед процедурой проводили медикаментозную блокаду сенсорного коленного нерва, дабы убедиться, что боль в суставе связана именно с этим нервом. РЧА выполнялась в амбулаторных условиях под местной анестезией и при минимальной седации пациента.

До и после сравниваемых вмешательств пациентов просили оценить интенсивность боли по 10-балльной шкале. Перед исследованием уровень боли у всех больных составил в среднем 7 баллов, через месяц после лечения в группе РЧА и в группе, участникам которой делали инъекции стероида, интенсивность боли по ВАШ оценили в 3 и 4 балла соответственно. Через 6 мес 74% участников группы РЧА отметили снижение боли хотя бы на полбалла, в то время как в группе применения стероидов их было 16%. В течение 6 мес после лечения функции КС оценили как «удовлетворительные» 40% пациентов группы РЧА и 3% участников группы

Таблица 1. Динамика субъективных показателей по ВАШ	
Этапы наблюдения	ВАШ, см
До лечения	8,4±0,17
Через 1 мес	3,3±0,23
Через 6 мес	3,6±0,36
Через 12 мес	4,4±0,33

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни согласно опроснику SF-36 до и после лечения (через 12 мес)			
Шкалы SF-36	Группа (n=42)		
	До лечения	Через 1 мес после лечения	Через 12 мес после лечения
Физическое функционирование (ФФ)	28,7±17,2	34,1±21,7	32,8±27,4
Роль ФФ (РФФ)	20,7±29,6	29,5±31,6	27,7±38,0
Общее здоровье (ОЗ)	47,5±21,2	64,1±18,2*	59,9±21,5*
Физическая боль (ФБ)	34,3±13,2	53,9±16,9*	50,0±17,4*
Психологическое здоровье (ПЗ)	52,4±23,4	67,0±21,5*	63,5±24,3*
Роль эмоционального функционирования (РЭФ)	30,0±43,2	61,3±42,1*	57,8±47,9*
Жизнеспособность (Ж)	39,7±27,1	56,2±27,4*	49,0±28,2*
Социальное функционирование (СФ)	59,6±26,2	72,8±29,3*	69,6±27,8*
Примечание. * – достоверные различия в показателях до и после лечения в группе.			

внутрисуставного введения стероидов. Улучшение общего состояния отметили 90 и 24% больных соответственно. Пациенты группы РЧА также значительно реже использовали обезболивающие препараты. Серьезных осложнений или нежелательных побочных эффектов не наблюдалось ни в одной из групп.

Среди недостатков исследования авторы отмечают малое количество участников и отсутствие слепого контроля: и врачи и пациенты знали, к какой группе принадлежат. Авторы намерены провести новое, более длительное, исследование эффективности метода в течение года и более, чтобы определить момент, когда подвергшийся абляции нерв регенерирует и потребуются проведение повторной процедуры.

Результаты собственных исследований применения РЧА при патологии КС

В проведенном нами проспективном исследовании проанализированы данные 42 пациентов (42 сустава), проходивших амбулаторное лечение. Возраст пациентов колебался от 30 до 80 лет. Средний возраст составил 53,4±9,5 года. Средняя продолжительность гонартроза – 7,4±6,8 года. Основной жалобой пациентов были боли в области КС. Рентгенологическая стадия (R-стадия) гонартроза оценивалась в соответствии с критериями J. Kellgren (1957). В исследование были включены больные с I-III R-стадиями остеоартроза. Всем пациентам выполняли процедуру РЧНА артикулярных ветвей нервов КС. Оценку результатов проводили по шкале ВАШ и опроснику качества жизни SF-36 (Short Form-36) (табл. 1).

Достоверным считали уменьшение болевого синдрома на ≥3 см. Так, спустя 1 мес после РЧНА 78,2% пациентов отмечали регресс болевого синдрома в пределах 4-6 см по ВАШ (p≤0,05), через 6 мес – 69,5%, 12 мес – 63,3%. Недостовверные улучшения или отсутствие динамики боли по ВАШ через 1 мес после РЧНА отмечали 21,8%, 6 мес – 31,5%, 12 мес – 34,7% больных.

По результатам анкетирования пациентов с использованием опросника SF-36 были получены оценки качества жизни в баллах от 0 до 100. Чем больше ограничений испытывали больные

в повседневной жизни за последний год после лечения, тем более низкие показатели демонстрировал этот опросник (табл. 2).

При оценке качества жизни по SF-36 среди больных группы до и после лечения (через 1 и 12 мес) было установлено достоверное различие показателя «общего здоровья» (ОЗ). Наиболее высокие оценки в группе до и после лечения были получены по шкале «физическая боль» (ФБ), «ролевое эмоциональное функционирование» (РЭФ), «социальное функционирование» (СФ).

Выводы

РЧНА артикулярных веточек запирающего и бедренного нервов – эффективный метод лечения болевого синдрома коксальгии на фоне дегенеративного остеоартроза. Однако эта процедура не является универсальной и не имеет превентивных свойств, которые предотвращали бы прогрессирование основного заболевания, поэтому она должна применяться в сочетании с другим ортопедическим лечением. Метод РЧА нельзя считать альтернативой эндопротезированию ТБС. Однако РЧА может облегчить симптомы боли в случаях, когда другие консервативные методы лечения оказались неэффективными (внутрисуставные инъекции кортикостероидов, НПВП, гиалуроновой кислоты, аутологичные инъекции препаратов крови, кинезотерапия). Кроме того, этот метод может облегчить симптомы боли в ранний послеоперационный период после эндопротезирования ТБС.

РЧНА коленного сустава является безопасным, эффективным малоинвазивным терапевтическим методом у больных с остеоартрозом КС с положительной реакцией на диагностическую блокаду. РЧА также может быть проведена повторно, для того чтобы обеспечить дальнейшее облегчение боли. Сегодня большинство исследований выявили только кратковременную эффективность (приблизительно 12 мес) указанного метода, тем не менее простота процедуры и наличие данных об отсутствии неблагоприятных последствий позволяют многократно использовать его с целью уменьшения болевого синдрома.

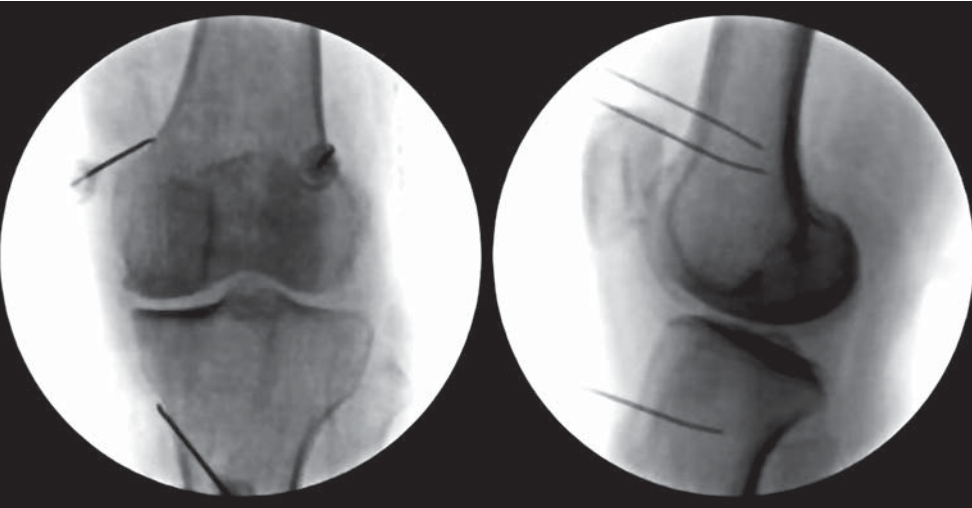


Рис. 2. Этапы проведения РЧА нервов КС

Атипові форми хронічного гематогенного остеомієліту: абсцес Броді та склерозуючий остеомієліт Гарре



М.П. Грицай

Гематогенний неспецифічний остеомієліт – інфекційне захворювання кісткової тканини і/або кісткового мозку з ураженням елементів кістки, яке спричиняють біогенні бактерії, занесені гематогенним (лімфогенним) шляхом із віддалених осередків запалення. За умови ранньої діагностики та адекватного лікування у більшості випадків пацієнти досягають клінічного одужання, в іншому разі гострий гематогенний остеомієліт (ГО) переходить у хронічну стадію, і його подальший перебіг може супроводжуватися періодичними загостреннями патологічного процесу.

У багатьох наукових монографіях і статтях докладно висвітлюються методи діагностики й лікування хворих на ГО. Водночас клінічно атиповим формам ГО присвячені лише поодинокі повідомлення не тільки у вітчизняній, а й у світовій літературі. Цей факт зумовлений, по-перше, низькою частотою атипових форм, по-друге – недостатньою вивченістю патогенезу, по-третє – відсутністю ефективних методів лікування цієї патології. Крім абсцесу Броді та склерозуючого остеомієліту Гарре до атипових форм остеомієліту відносять синдром SAPHO (synovitis – синовіт, acne – акне, pustulosis – пустульоз, hyperostosis – гіперостоз, osteitis – остеїт), рецидивуючий багатофокальний остеомієліт, плазмоцелюлярний та абактеріальний остеомієліт.

Абсцес Броді вперше був описаний N. Brodie в 1832 році. Це локалізоване хронічне або підгостре інфекційне запалення кістки, яке зазвичай спостерігається в метафізах довгих кісток у дітей, підлітків та молодих людей. Встановлення діагнозу утруднено через відсутність характерних та специфічних симптомів захворювання (J.I. Windolf, P. Konold, 1997; O.H. Ogbonna et al., 2015).

Склерозуючий остеомієліт Гарре також залишається недостатньо вивченим захворюванням і має неспецифічний клінічний перебіг, незрозумілий патогенез. Досі не досягнуто консенсусу щодо методу лікування цієї хвороби (D. Nikomarov et al., 2013). Слід зауважити, що ця форма остеомієліту існує досить давно, про що свідчать сучасні дані археологічних розкопок (деякі датовані XI-XII століттям) поблизу Флоренції (Італія), де були виявлені фрагменти скелета юнака з морфологічними та рентгенологічними ознаками остеомієліту Гарре великогомілкової кістки (V. Giuffra et al., 2015).

SAPHO та рецидивуючий багатофокальний остеомієліт становлять собою складні запальні процеси з широким спектром м'язово-скелетних проявів і також не мають консенсусу щодо ефективного лікування (S. Greenwood, A. Leone, V.N. Cassar-Pullicino, 2017).

Отже, первинно-хронічний остеомієліт з атиповим перебігом є маловивченим захворюванням, і, незважаючи на наявність нових сучасних методів візуалізації, його діагностика є доволі складною й тривалою, а лікування – і тривалим, і не завжди ефективним із вірогідністю рецидиву патологічного процесу; тому слід говорити про «ремісію», а не виліковування цього захворювання (J.I. Hatzembuehler, T.J. Pulling, 2011; N.I. Rao, B.H. Ziran, B.A. Lipsky, 2011).

Власні дослідження

Клінічна частина. Повідомлення ґрунтується на аналізі клінічного перебігу та комплексного лікування 35 хворих на абсцес Броді та 10 пацієнтів з остеомієлітом Гарре, які лікувались у відділенні кістково-гнійної хірургії Інституту травматології та ортопедії НАМН України. Вік більшості хворих (72,2%) варіював від 11 до 56 років, при цьому пацієнти чоловічої статі становили більшість (66,7%).

За локалізацією патологічного процесу переважали ураження нижньої кінцівки (30 осіб, або 83,3%). Серед 35 пацієнтів з абсцесом Броді у 25 він був розташований на рівні епіметафізів (71,4%) та у 10 хворих (29,6%) – метадіафізів довгих кісток. Слід зазначити, що 10 хворих (29,6%), які були госпіталізовані до клініки кістково-гнійної хірургії, вже оперувалися на попередніх етапах лікування.

Серед пацієнтів з остеомієлітом Гарре у 8 (80%) була уражена нижня кінцівка, у 2 (20%) – ключиця.

У хворих, які перебували під нашим наглядом, тривалий період не було встановлено діагнозу: у 28 пацієнтів (62,2%) – від 1 до 10 років.

Порівняно з розвитком гострого ГО абсцес Броді та склерозивний остеомієліт Гарре частіше спостерігаються у молодих людей віком 11-35 років. Локалізувався патологічний процес переважно в довгих кістках нижніх кінцівок.

Захворювання розвивається повільно з невиразною клінічною картиною, що зазвичай подовжує терміни від його початку до моменту звернення пацієнта за медичною допомогою.

Головним симптомом при атиповому остеомієліті є біль. Він може характеризуватися по-різному, але буває завжди і є основною причиною звернення хворого за медичною допомогою. Так, при абсцесі Броді він має розпираючий характер, іноді пульсуючий, але непокоїть періодично. При склерозивному остеомієліті Гарре, навпаки, – біль майже постійний, помірний, іноді посилюється під час фізичного навантаження.

При абсцесі Броді в осередку ураження можуть виявлятися незначна гіпотрофія чи набряк м'яких тканин. В усіх випадках у хворих, що звернулися до лікаря, спостерігалася м'язова атрофія, окружність хворої кінцівки була менше здорової на 1-1,5 см, однак над осередком ураження окружність кінцівки, як правило, була приблизно на 1 см більшою за таку здорової кінцівки внаслідок набряку.

Ізольовані абсцеси кістки (абсцес Броді) мають характерну рентгенологічну картину. Визначаються поодинокі осередки розрідження в кістковій тканині, з однорідним фоном, без секвестрів, оточені вираженою зоною склерозу. Форма осередку округла, овальна чи

краплеподібна. Кісткові абсцеси локалізуються частіше в метафізарних відділах. У дітей краплеподібний абсцес часто проникає з метафізу в епіфіз через росткову зону. Осередки запалення частіше поодинокі; рідше множинні (2-3 осередки) діаметром від 0,2 до 5 см. Якщо осередок розташований в епіфізарному чи метафізарному відділах, то видимої реакції окістя немає або ж вона дуже незначна. Якщо осередок розташований у діафізарному відділі, то спостерігається виражений періостит, який має не багат шаровий («цибулинний»), а однорідний характер.

Зазвичай найбільші труднощі виникають при проведенні диференційної діагностики з остеоїд-остеоомою, туберкульозом, еозинофільною грануломою, остеогенною саркомою на ранніх стадіях розвитку, саркомою Юінга, аневризмальною кістою.

Під час огляду хворого з ГО Гарре відзначається потовщення ураженого відділу кінцівки. На рентгенограмах виявляється ураження однієї кістки, як правило, діафізарного або метадіафізарного її відділу. Кістка є веретеноподібно потовщеною з чіткими рівними зовнішніми контурами. Кортикальний шар різко потовщений, склерозований, складається з гомогенної щільної кісткової маси. Кістково-мозковий канал концентрично звужений або взагалі не простежується. На рентгенограмах вогнища деструкції в кістковій тканині, як правило, не виявляються. Іноді їх встановлюють при томографічних дослідженнях. Нориці й секвестри утворюються вкрай рідко. Диференціальну діагностику остеомієліту Гарре проводять з остеогенною остеопластичною саркомою, ураженням кісток при пізньому вродженому або третинному набутому сифілісі.

З огляду на близьке розташування суглобів, у жодному випадку при абсцесі Броді і склерозуючому остеомієліті Гарре ми не спостерігали реактивні синовіти та контрактури суглобів. Регіонарні лімфатичні вузли не були збільшені. При пальпації визначалася локальна болючість над ділянкою найбільшої

припухлості. Іноді в пацієнтів реєструвалася субфебрильна температура, здебільшого ввечері.

Усім хворим, що перебували під нашим спостереженням, було виконано оперативне втручання за типом некректомії. Загоєння рани в усіх випадках відбулося первинним натягом. Останнім часом для запобігання рецидивам та патологічним переломам ураженої кістки використовують кістково-пластичну методику лікування абсцесу Броді шляхом некректомії та ліквідації кісткової порожнини за допомогою біоматеріалів, частіше – на основі трикальційфосфату. Використання біоматеріалу дає можливість отримати необхідний об'єм остеопластичного матеріалу, оскільки нерідко аутоспонгіоз з крила клубової кістки недостатньо для повноцінного заповнення дефекту, й не має потреби виконувати додаткову операцію для забору трансплантата.

Кістково-пластичне лікування хворих проводять за допомогою одно- та двоетапної методики. Одноетапне оперативне втручання передбачає виконання некректомії й негайне заповнення кісткової порожнини, що утворилася, пластичним матеріалом. Протипоказанням до одноетапної методики є розвиток процесу у фазі загострення. При цьому спершу виконують некректомію, а потім (через 3-4 тиж) другий етап операції – кістково-пластичний. Найчастіше при такій тактиці після некректомії в порожнину тимчасово імплантували цементне намісто (спейсер), насичене антибіотиком, так званий dead space management. Заміщення дефекту кістки при обох методах є основою хірургічного лікування абсцесу Броді.

Методика заміщення дефекту кістки полягає у виконанні пошарового доступу через м'які тканини в зону ураження, у трепанації кістки, видаленні запального осередку, в ретельному кюретажі стінок порожнини й згодом – у заміщенні кісткового дефекту сумішшю аутоспонгіозу та трикальційфосфату, дренажуванні (аспіраційному) трубками, пошаровому зашиванні рани (рис. 1).

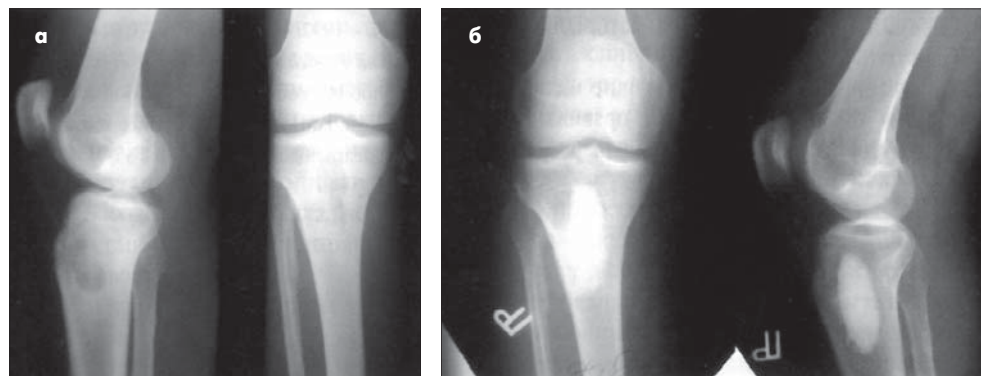


Рис. 1. Хворий Б., 22 років. Абсцес Броді проксимального епіметафізу правої великогомілкової кістки: а – до операції; б – після операції некректомії та заповнення кісткової порожнини біологічним гідроксіапатитом

Лікування склерозуючого остеомієліту Гарре

На початку захворювання доцільне використання декомпресії кістково-мозкового каналу (рис. 2). Хірургічне лікування включає переважно крайову резекцію періостальних нашарувань. Якщо пацієнта постійно турбує біль розпираючого та пульсуючого характеру, йому додатково виконують резекційну трепанацію кістки уздовж ураженого сегмента. За результатами наших досліджень у переважній більшості пацієнтів рецидиву захворювання не було.

Крім хірургічного лікування, як правило, пацієнтам проводили антибактеріальну, імуномодуючу та симптоматичну (за необхідності) терапію.

Мікробіологічні дані

Було проаналізовано результати мікробіологічних (видовий склад мікрофлори, кількість мікроорганізмів та їх чутливість до антибіотиків) та серологічних досліджень від 38 хворих із нетиповими формами ГО.

Мікробіологічні дослідження на наявність і визначення виду мікроорганізмів передбачали аналіз шматочків ураженої тканини, вмісту абсцесів, які збирали під час операції. Посів на поживні середовища з подальшим виділенням чистих культур мікроорганізмів та ідентифікацію було виконано відповідно до чинних методичних рекомендацій.

Серологічні дослідження склалися з вивчення в динаміці захворювання сироваток крові хворих для з'ясування специфічної імунної відповіді до ізолюваних із раневих виділень мікроорганізмів (дослідження проводили в реакції аглютинації з живою і грітою культурами). За діагностичний титр антитіл до *S. aureus* приймали наявність аглютинації в розведенні сироватки хворого не нижче 1:640-1:1280; *P. aeruginosa* – 1:160; бактерій роду *Proteus* та інших рухливих ентеробактерій і неферментуючих – $\geq 1:80$. Для виявлення в сироватці крові антитіл до видоспецифічних антигенів *S. aureus*, особливо за відсутності його у виділеннях, виконували реакцію аглютинації з полівалентними вакцинними штамми *S. aureus*. Діагностичним титром вважали 1:1280.

Антитіла до гемолітичного стрептокока визначали за рівнем антистрептолізину-О в сироватках крові хворих за допомогою методу латекс-аглютинації. Діагностичний рівень – 200 МО/мл. Концентрацію С-реактивного білка (СРБ)

для встановлення активності запального процесу також визначали за допомогою латекс-методу (Human, Німеччина). Діагностичний рівень – ≥ 12 мкг/мл.

Чутливість виділених культур до 27 антибактеріальних препаратів досліджували диск-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона за стандартною методикою. Ступінь чутливості оцінювали й інтерпретували відповідно до вимог EUCAST, 2012 р.

Результати мікробіологічних досліджень хворих на інші нетипові форми ГО характеризувалися певними особливостями порівняно з абсцесом Броді. Культура мікроорганізмів – *S. aureus* була виділена лише від 3 хворих (37,5%); іще в 1 пацієнта стафілококоподібні мікроорганізми були виявлені мікроскопією операційного матеріалу. Проте більшість мікробіологічних досліджень виявилися безрезультатними.

Для об'єктивізації етіологічного діагнозу та його уточнення понад 50% хворих на нетипові форми ГО були обстежені серологічно. Ці дослідження підтвердили наявність у третини обстежених хворих із абсцесом Броді активної стафілококо-стрептококової інфекції (СРБ ≥ 24 -96 мкг/мл). В 1/4 хворих не вдалося підтвердити наявність такої інфекції за рівнем антитіл – імовірно, через пізні дослідження або неактивність процесу (СРБ ≤ 12 мкг/мл). У решти хворих виявлено хронічну стафілококову інфекцію не в стадії загострення.

Загалом за допомогою серологічних досліджень стафілококова інфекція була встановлена у 80% обстежених, що відповідає бактеріологічному дослідженню з урахуванням мікроскопії. Стрептококову інфекцію виявлено у 46% обстежених хворих з абсцесом Броді – в усіх випадках в асоціації із стафілококовою. Після операції рівні антитіл швидше нормалізувалися проти *S. aureus*, аніж проти *S. pyogenes* групи А, але гострота процесу, з огляду на концентрацію СРБ, суттєво знижувалась.

Звертає на себе увагу більша частка метицилін-резистентних культур – 26,7% порівняно з 12,0% таких, за нашими даними, серед *S. aureus*, виділених від хворих із типовими формами остеомієліту. Це може зумовлювати низьку ефективність антибіотикотерапії абсцесу Броді.

Імунологічні дані

Було досліджено стан клітинного та гуморального імунітету у хворих з атипovими формами ГО, зміни

імунологічної реактивності в процесі лікування, можливості їх корекції за допомогою диференційованої медикаментозної імуномодуляції.

Серед 35 (20 чоловіків та 15 жінок) обстежених пацієнтів з атипovими формами ГО з абсцесом Броді виявилося 27, з остеомієлітом Гарре – 8 пацієнтів. Їхній вік варіював від 10 до 64 років: дітей віком 10-14 років було 10, хворих від 15 до 30 років – 16, від 31 до 64 років – 9. У 5 пацієнтів тривалість захворювання становила близько 6 міс, у 8 – від 1 до 2 років, в 11 – від 2 до 5 років, у 6 – від 6 до 10 років, у 5 – від 11 до 20 років.

Остеомієліт великогомілкової кістки встановлено у 20 пацієнтів, стегна – у 3, малогомілкової кістки – у 3, ключиці – у 3, п'яткової кістки – у 2, ліктьової, плечової і таранної кістки – по 1 хворому.

У периферійній крові визначали вміст лімфоцитів та їх субпопуляцій за кластерами диференціювання з моноклональними антитілами: Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, NK-клітин, В-лімфоцитів: відповідно CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+-клітин. Вміст імуноглобулінів класів А, М і G визначали за допомогою методу простої радіальної імунодифузії в агарі (G. Mancini et al., 1965). Рівні циркулюючих імунних комплексів встановлювали за методом преципітації в 3,5% поліетиленгліколі.

Результати досліджень показали, що перебіг атипovих форм ГО відбувається на тлі розладів імунної системи. У периферійній крові спостерігали вірогідне зниження відносного та абсолютного вмісту Т-лімфоцитів (СД 3+) ($41,13 \pm 2,23$)% та ($0,88 \pm 0,06$) $\times 10^9$ /л проти ($69,30 \pm 2,80$)% та ($1,55 \pm 0,15$) $\times 10^9$ /л у контролі, їхніх субпопуляцій: Т-хелперів (СД 4+) ($27,65 \pm 2,21$)% та ($0,59 \pm 0,05$) $\times 10^9$ /л проти ($45,74 \pm 2,70$)% та ($0,94 \pm 0,17$) $\times 10^9$ /л у контролі та Т-супресорів (СД 8+) ($14,30 \pm 1,75$)% та ($0,31 \pm 0,04$) $\times 10^9$ /л проти ($21,32 \pm 2,10$)% та ($0,43 \pm 0,08$) $\times 10^9$ /л у контролі, а рівень нормальних кілерних клітин із маркерами СД 16+ був підвищений ($21,75 \pm 3,90$)% та ($0,61 \pm 0,12$) $\times 10^9$ /л відносно контрольних значень ($16,50 \pm 0,30$)% та ($0,30 \pm 0,02$) $\times 10^9$ /л. Кількість В-лімфоцитів (СД 22+) залишалася в межах норми, при цьому спостерігалось зменшення імуноглобулінів М та G. Показник ступеня ендогенної інтоксикації – циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) був підвищений у більш як 1,8 раза ($185,2 \pm 19,3$) проти ($100,0 \pm 10,0$).

Крім імунологічних показників нами були проаналізовані результати загального аналізу крові у хворих з атипovими формами ГО. При цьому вказані показники залишалися в межах референтних значень, що підтверджує дані інших дослідників і, на жаль, є малоінформативним щодо допомоги лікарю як для постановки діагнозу, так і для оцінки ефективності проведеного лікування. Разом із тим такі гематологічні показники, а також імунограма, на нашу думку, свідчили про хронічний характер запального процесу й неможливість розвинути адекватну відповідь для боротьби з інфекцією патологічного осередку.

Ми вважаємо, що кількість імунокомпетентних клітин при атипovих формах ГО зменшується як через порушення диференціювання молодих клітин у зрілі клітини-ефектори, так і в результаті ураження клітин (кісткової тканини та імунокомпетентних) унаслідок руйнувальної дії збудників та їхніх токсинів. Зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів відбувається завдяки зниженню їх субпопуляцій (Т-хелперів і Т-супресорів).

Збудники, що спричиняють розвиток атипovих форм ГО, є Т-залежними (золотистий стафілокок), тобто для ініціації клітинно-опосередкованого та гуморального імунітету на їх бактеріальні антигени необхідна участь Т-хелперів, але їх вміст знижений. Звідси неможливість сформувати адекватну відповідь для подолання інфекції, резервів вистачає тільки на її стримування. Саме тому, на нашу думку, при атипovих формах ГО спостерігається хронічний перебіг із поодинокими та невиразними загостреннями. І тому хвороба може тягнутися роками, погіршуючи якість життя, але не загрожуючи йому.

Під час вивчення гуморального імунітету було встановлено, що кількість В-лімфоцитів відповідала нормі, а от вміст імуноглобулінів класу G у сироватці крові був зменшений (у групі хворих з абсцесом Броді більше, ніж у групі з остеомієлітом Гарре). Це може свідчити як про зниження функціональної активності В-лімфоцитів, так і про активізацію імунокомплексних реакцій. Однією з важливих функцій імуноглобулінів є зв'язування, нейтралізація та елімінація антигенів з утворенням ЦІК. Залежно від ступеня антигенемії та тривалості персистенції патогену ЦІК за певних умов можуть викликати та підтримувати запальну реакцію. Високі рівні ЦІК, які ми спостерігали в досліджуваних пацієнтів [$(165,0 \pm 30,2)$ у.о. у хворих з абсцесом Броді та $(173,5 \pm 17,6)$ у.о. у хворих з остеомієлітом Гарре проти $100,0 \pm 10,0$ в контролі], можуть також блокувати активність різних типів клітин (лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів, еритроцитів, тромбоцитів тощо) через вплив на їх рецептори і також пригнічувати імунну відповідь.

Питання про вибір конкретних імуномодуючих препаратів і їх включення в комплекс етіопатогенетичної терапії вирішували на підставі аналізу результатів імунограми та клініко-анамнестичних даних.

З огляду на варіабельність виявлених порушень, ми використовували кілька груп імуномодуючих препаратів.

Для стимуляції клітинної ланки імунітету застосовували імунорегуляторні пептиди тимусу або їх синтетичні аналоги: тактивін, тималін, вілозен,

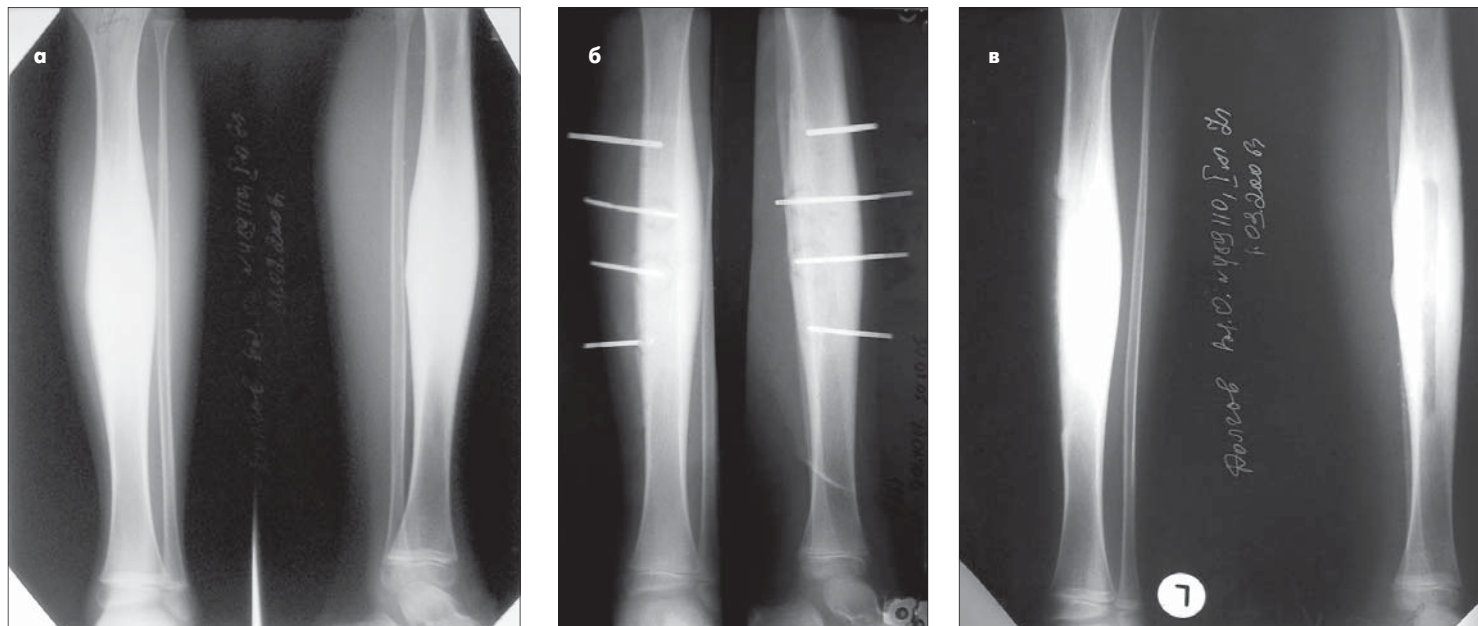


Рис. 2. Рентгенограма хворого Д., 12 років: а – на момент госпіталізації; наявне веретеноподібне потовщення середньої третини великогомілкової кістки; б – виконана декомпресія кістково-мозкового каналу великогомілкової кістки кістковими голками; в – після оперативного лікування в клініці кістково-гнійної хірургії – виконана крайова резекція періостальних нашарувань і резекційна трепанація середньої третини великогомілкової кістки

Продовження на стор. 48.

М.П. Грицай, д. мед. н., професор, В.В. Григоровський, д. мед. н., професор, О.Б. Лютко, к. мед. н., Н.О. Дехтяренко, к. мед. н., А.В. Григоровська, А.С. Гордій, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Атипові форми хронічного гематогенного остеомієліту: абсцес Броді та склерозуючий остеомієліт Гарре

Продовження. Початок на стор. 46.

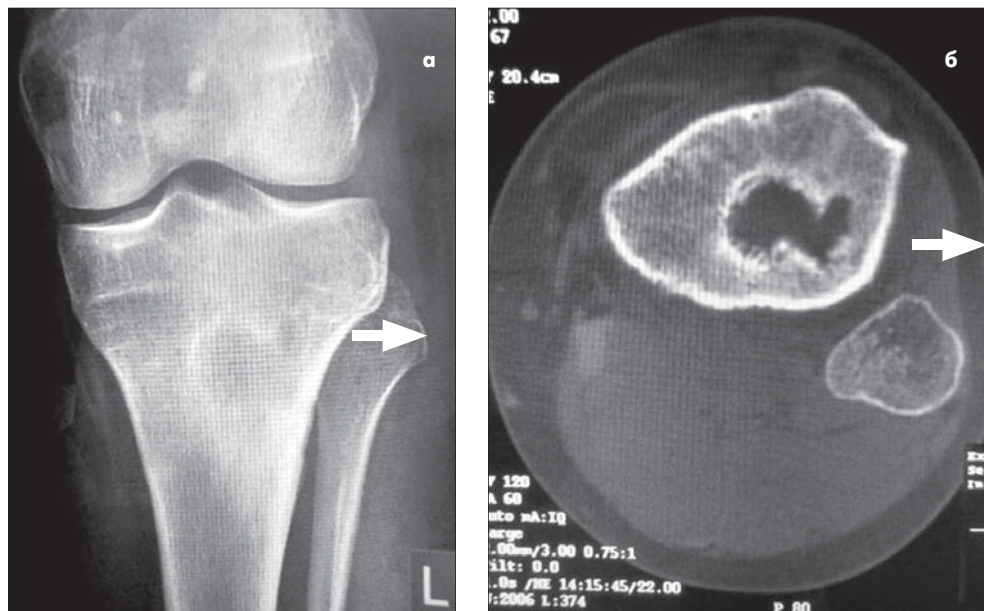


Рис. 3. Зображення великогомілкової кістки хворого Н., 34 років:
а – вигляд абсцесу Броді на рентгенограмі; осередок деструкції позначено стрілкою. Добре помітна зона перифокального остеосклерозу;
б – вигляд абсцесу Броді на КТ-зображенні. Осередок деструкції спонгіозі метафізу окреслений зоною остеосклерозу (позначена стрілкою)

тимоген та імунофан. Ці препарати ефективно підвищують кількість Т-лімфоцитів, посилюють функціональну активність Т-клітин, стимулюють активність природних кілерів, стовбурових гемопоетичних клітин і нормалізують низку інших показників, які характеризують напруженість Т-клітинного імунітету.

До наступної групи належали препарати, які активізують імунну систему на пошук та усунення патологічних змін в організмі. До неї зараховують ербісол (комплекс природних небілкових

низькомолекулярних органічних сполук, отриманих із тваринної ембріональної тканини) та поліоксидоній (високомолекулярний синтетичний імуномодулятор).

Практично всі імунотропні препарати, які застосовувалися в лікуванні хворих з атиповими формами ГО, справили позитивний ефект щодо корекції виявлених порушень. Проте, як показали наші спостереження, моноімуноterapia не завжди призводить як до вираженого покращення клініко-лабораторних показників, так і до підвищення

ефективності лікування. Тому залежно від характеру та ступеня імунологічних розладів у таких випадках доцільно застосовувати комбіновану імунотерапію, тобто одночасне або послідовне призначення хворим більш ніж одного модулятора різного походження та механізму дії. Використання кількох імуномодуючих препаратів із різноспрямованою дією дає змогу ефективно корегувати роботу різних ланок імунітету й досягати успіху навіть при зниженні дози препаратів.

Гістоморфологічні дані. Абсцес Броді

Матеріалом дослідження були фрагменти уражених тканин патологічних осередків від 25 хворих з абсцесом Броді, яким за відповідними показаннями виконували операції некретомії з наступною пролонгованою антибіотикотерапією.

Абсцес Броді являє собою осередок деструкції в кістці, здебільшого добре окреслений, часто із зоною остеосклерозу, яка є контурованою на рентгента комп'ютерно-томографічних (КТ) зображеннях (рис. 3). Як деструктивний осередок остеомієліту абсцес Броді має капсулу складної будови, у якій розрізняють дві або три оболонки: внутрішню, фіброзну та кісткову (остання може бути слабо виражена). Порожнина осередку остеодеструкції заповнена фібринозним ексудатом, некротичними масами, містить дрібні секвестри, із стінок в напрямку центру виступають гіперпластичні розростання внутрішньої оболонки (рис. 4). Трапляються ділянки капсули осередків, де внутрішня та фіброзна оболонки

наче пронизані, як каркасом, частково некротизованими кістковими перекладками (рис. 5).

Характерною особливістю проявів запального процесу при абсцесі Броді є велика кількість одноманітних запальних клітинних інфільтратів. Їхній склад та щільність дещо варіюють, проте переважають мононуклеарні і плазмодити, також наявна певна кількість макрофагів та багатоядерних клітин остеокластичного типу. У деяких місцях тканини внутрішньої оболонки до щільного мононуклеарно-плазмодитарного інфільтрату в певній кількості наявна домішка нейтрофілоцитів, включно – дистрофічно змінених, проте скупчення клітин, що складаються із суцільних нейтрофілоцитів, трапляються рідко.

Ділянки запальної інфільтрації внутрішньої оболонки капсули назовні поступово переходять у тканину фіброзної оболонки, яка була побудована з більш зрілої гіповаскуляризованої тканини, міжклітинна речовина містить товсті пучки колагенових волокон, а клітини відповідають зрілим фіброblastам і фіброцитам. У фіброзній оболонці не трапляються осередки гнійного або фібринозно-гнійного запалення. Клітинні інфільтрати здебільшого є дуже щільними, дифузними, такими, що зливаються, та складаються переважно з мононуклеарів, плазмодитів і макрофагів. Така гістологічна картина відповідає продуктивно-інфільтративному запаленню високої активності. У меншості випадків запальні інфільтрати у фіброзній оболонці являють собою розрізнені, периваскулярні скупчення мононуклеарів, макрофагів та плазмодитів, з кількома десятками клітин – таке запалення оцінювали як продуктивно-інфільтративне низької активності.

Губчаста й компактна кісткова тканина, яка міститься в ділянці фіброзної оболонки або зовні прилягає до неї, має ознаки перебудови, що триває. У кістковій тканині трапляється безліч хаотично розташованих цементальних ліній, дрібних і великих інтерстиційних остеонекрозів, поліморфних резорбційних порожнин; на стінках порожнин та поверхнях перекладок визначаються новоутворені остеодіно-кісткові нашарування.

Склерозуючий остеомієліт Гарре

Середній вік хворих на склерозуючий гематогенний остеомієліт (СГО) становив близько 16 років, причому хворих віком понад 20 років було лише 6. Можна вважати, що це захворювання спостерігається переважно в дітей та підлітків. Загальна тривалість захворювання при окремих формах СГО значно варіювала, особливо при фіброзній формі, однак загалом тривалість захворювання значно переважала середній параметр у групі хворих із фіброзною формою з мікроабсцедуванням. Утім серед хворих на СГО з найкоротшою тривалістю захворювання (до 4 міс включно, усього 6 випадків) 4 відповідали фіброзній формі, а 2 – фіброзній з мікроабсцедуванням. Середній параметр умовної площі зображення патологічного осередку в групі хворих із фіброзною формою з мікроабсцедуванням перевищував такий групи хворих із фіброзною формою СГО.

Осередки СГО відзначалися нечіткістю кордонів: уражені ділянки поступово переходили у мало змінені частини кістки. Ділянки зміненої кістки займали частину органа, проте нерідко траплялось ураження половини, двох

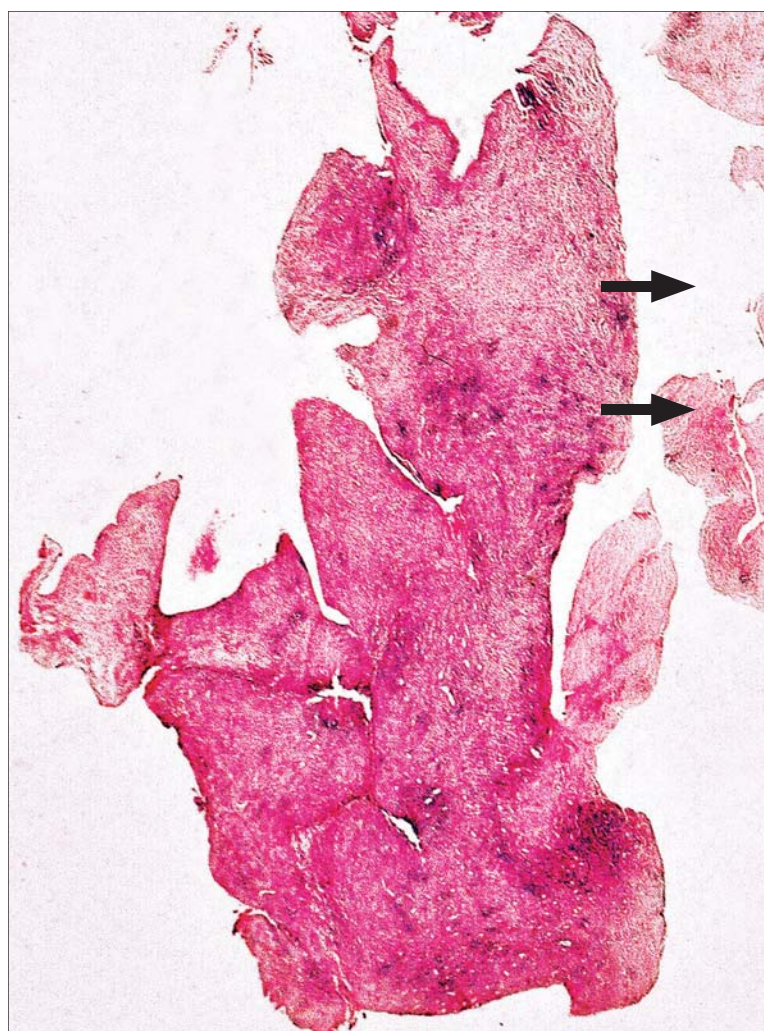


Рис. 4. Мікрофото гістопрепарату тканин осередку хворого О., 37 років: внутрішня оболонка товстої капсули осередку утворює гіперпластичні розростання грануляційної тканини (позначені стрілками). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення ×20

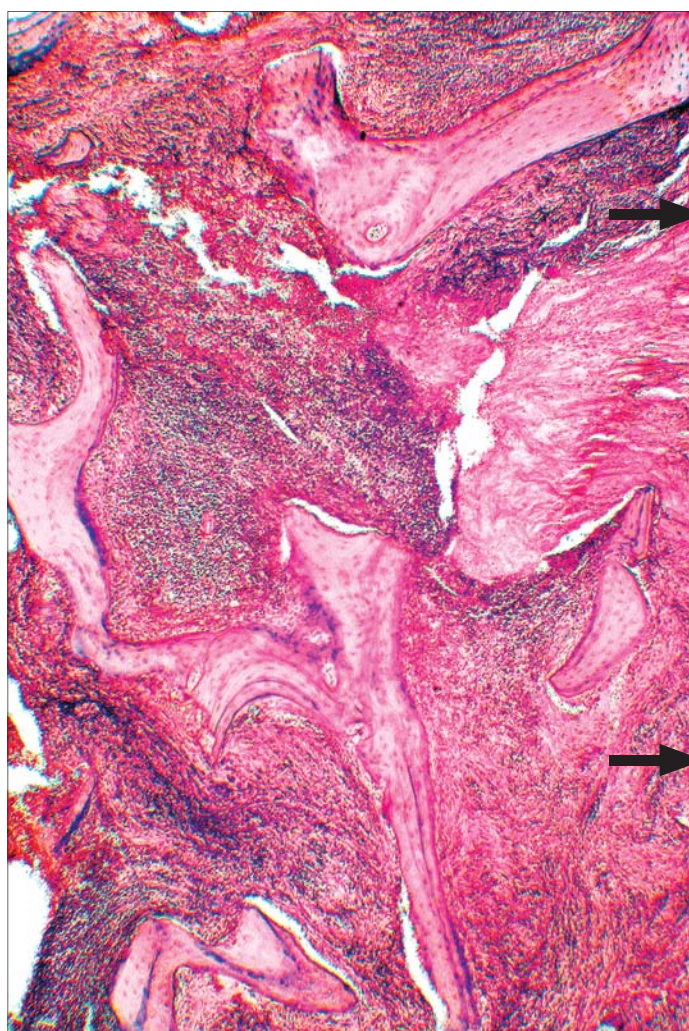


Рис. 5. Мікрофото гістопрепарату тканин осередку хворого В., 30 років: тканина внутрішньої оболонки капсули абсцесу розташована між кістковими перекладками спонгіозі (позначені стрілками). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення ×30

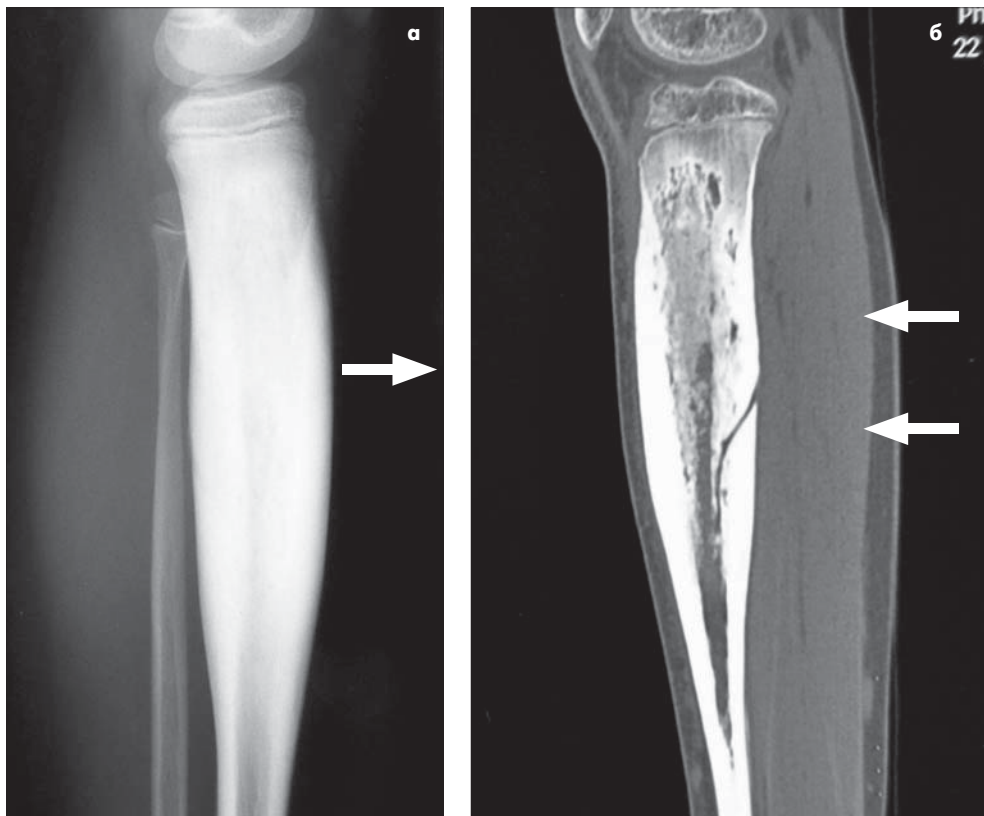


Рис. 6. Зображення великогомілкової кістки хворого Г., 13 років:
а – вигляд на рентгенограмі. Різко виражений остеосклероз (позначено стрілкою)
б – вигляд на КТ. Різке потовщення кортексу та осередки остеорезорбції (позначені стрілками) у кортексі й спонгіозі великогомілкової кістки при ураженні остеомієлітом Гарре

третин або навіть субтотальне ураження (рис. 6). На рентгенограмах і КТ спостерігалось помірне «здуття» кістки в ділянці осередку, гіперостоз, значне потовщення кортексу за рахунок більш або менш щільних ендостальних та періостальних регенератів, які часто повністю асимільовані з кортексом і спільно перебудовувались. Ущільнення тканини в кістковомозковій порожнині пов'язане з ростом ендостальних кісткових регенератів. У частині випадків на тлі фіброзу та остеосклерозу траплялися дрібні ділянки остеодеструкції у вигляді поліморфних розширених резорбційних порожнин, що справляло враження щільної тканини, грубо поїденої міллю (рис. 6).

Загалом патологічні зміни кістки, ураженої СГО, являють собою топографічно складне поєднання фіброзних, остеорезорбтивних та остеопаративних проявів (рис. 7). У компактній кістці, яка містила нерівномірно виражені, подекуди доволі широкі резорбційні порожнини, часто визначалися малі та великі інтерстиційні остеонекрози. Найбільш збережені ділянки кортексу загалом мали остеонну будову, хоча в них траплялися поодинокі об'ємні порожнини. В інших місцях компактна кістка кортексу була настільки рарифікованою, що важко було визначити періостальну й ендостальну поверхні. Натомість на уявних

залишках кортексу містилися багатшарові періостальні кісткові регенерати, що мали здебільшого губчастий характер. Об'ємні кісткові регенерати з уявної ендостальною поверхню поширювалися всередину кістковомозкової порожнини. Товсті періостальні регенерати, виражено рарифікований кортекс і губчасті ендостальні кісткові регенерати були асимільовані в єдине ціле, ледь розмежовувалися і спільно перебудовувалися.

Для всіх випадків СГО характерними були виражені ознаки перебудови компактної та губчастої кістки, що разом із наявними періостальними та ендостальними регенератами створювали картину рарифікації, яка іноді нагадувала проліферати кісткової тканини при остеосаркомі. У кортексі містилися поліморфні резорбційні порожнини, на стінках одних виявлялася збільшена кількість багатоядерних остеокластів (переважання ознак фази резорбції), на стінках інших – нашарування активних остеобластів (переважання ознак фази остеогенезу). Сукупно ці ознаки свідчили про високу активність процесів перебудови кісткової тканини кортексу та спонгіози.

Отже, визнаючи, що СГО є запальним ураженням тканин кістки з особливим латентним клінічним перебігом, слід зазначити, що його морфогенез не є однорідним: поряд із випадками, які від початку не супроводжуються запальною

деструкцією кісткового мозку та кісткової тканини, а у їхній патоморфологічній картині домінують фіброзні й остеосклерозивні зміни, можуть траплятися випадки, де після загоєння первинного деструктивного осередку в гостру стадію процес поширюється і переходить в одну із згаданих форм СГО. Причинами таких еволютивних змін форм запального процесу в ураженій кістці можуть бути, з одного боку, варіації кількості та ступеня патогенності збудників, що персистують у тканинах, з іншого боку – варіації факторів загального та місцевого імунітету, які не залишаються сталими впродовж місяців і років перебігу остеомієліту. На нашу думку, неможливість виділити з тканин ураженої кістки бактерії – збудники СГО у понад 40% випадків не є остаточним доказом відсутності участі патогенних бактерій як етіологічного фактора в патогенезі СГО [1, 2]. Ці аспекти патогенезу, на нашу думку, передбачають проведення подальших досліджень кореляцій клінічних, імунологічних та морфологічних показників у хворих на СГО.

Висновки

1. Розвиток і перебіг первинно-хронічного ГО не має патогномонічних ознак чи симптомів, характерних для цього захворювання. При цьому можуть спостерігатися лише субфебрильна температура тіла, деяка млявість, локальний біль та його посилення при перкусії ділянки патологічного осередку. Найчастіше діагноз встановлюють за даними рентгенограм і/або КТ; аналізуються лабораторні показники. Однак це не завжди дає змогу впевнено встановити діагноз, особливо у випадках СГО. Найбільш доцільним є виконання біопсії патологічного осередку з гістоморфологічним і мікробіологічним дослідженням взятого матеріалу.

2. Абсцес Броді – варіант деструктивної форми ГО, найчастіше хронічного, що розвивається здебільшого в кістках пацієнтів молодого віку (переважно у третьо-четвертє десятиліття життя), має певні клінічні та клініко-лабораторні особливості, а осередки ураження – характерні патологічні зміни.

3. Основні патоморфологічні зміни при абсцесі Броді стосуються будови капсули, некротичних і резорбтивних змін перекладок спонгіози, особливостей продуктивно-інфільтративного й ексудативного запалення в капсулі осередку. Частіше трапляються випадки, за яких внутрішня оболонка відповідає будові грануляційної тканини, ексудативне запалення здебільшого низької активності, продуктивне, навпаки, – високої, у більшості випадків серед тканин трапляються дрібні секвестри.

4. СГО типу Гарре – варіант перебігу захворювання переважно у хворих підліткового віку, за якого відсутні прояви макродеструктивного ураження кісткового мозку та кісткової тканини інфекційно-запальним процесом, а саме великі абсцеси, значного розміру секвестри, параосальні абсцеси та фістули. За клінічними та клініко-лабораторними даними, більшість випадків не відображають ознаки токсичного характеру захворювання, властивого класичному варіанту перебігу ГО.

5. Абсцес Броді, за даними мікробіологічних та серологічних досліджень, за етіологією практично не відрізняється від типових форм ГО і є переважно стафілококово-стрептококовою інфекцією. Чутливість *S. aureus*, виділених при абсцесі Броді, до більшості антибактеріальних препаратів відповідає чутливості його типових форм гематогенного остеомієліту. Інші нетипові форми ГО менш однорідні етіологічно, часто етіологію процесу при проведенні рутинних досліджень встановити не вдається.

6. Імунологічні дані свідчать про зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів, яке відбувається завдяки зниженню їх в субпопуляціях Т-хелперів та Т-супресорів; встановлено також певні порушення гуморальної ланки імунітету хворих на первинно-хронічний остеомієліт. Це є підставою для призначення індивідуальної імуномодуючої терапії пацієнтам з абсцесом Броді та остеомієлітом Гарре.

7. Лікування хворих на остеомієліт Гарре та абсцес Броді передбачає виконання сануючого хірургічного втручання з максимально можливим радикальним видаленням патологічного осередку, але зі збереженням функції ураженої кінцівки. Консервативна терапія спрямована на оптимізацію імунного стану хворого, симптоматичне медикаментозне лікування та тривалу антибактеріальну терапію: від 3-4 тиж – при абсцесі Броді до 6-8 тиж при інших видах первинно-хронічного остеомієліту, у тому числі остеомієліті Гарре.

За умови ідентифікації збудника інфекції та визначення його чутливості до антибактеріальних препаратів призначають відповідні антибіотики, при цьому перевагу віддають остеотропним препаратам. У разі коли не вдається встановити етіологічний чинник інфекції, найчастіше рекомендуємо один із протистафілококових препаратів + рифампіцин, дітям старшого віку та дорослим можна призначати левофлоксацин + рифампіцин.

Література

1. A possible case of Garre's sclerosing osteomyelitis from Medieval Tuscany (11th-12th centuries) / Giuffra V., Vitiello A., Giusiani S., Caramella D., Fornaciari G. // Int J Paleopathol, 2015 Dec; 11: 51-55. doi: 10.1016/j.ijpp.2015.09.002. Epub 2015 Sep 29.
2. Brodie's Abscess in a Patient Presenting with Sick Cell Vasooclusive Crisis / Ogbonna O.H., Paul Y., Nabhani H., Medina A. // Case Rep Med, 2015: 429876. doi: 10.1155/2015/429876. Epub 2015 Jul 28.
3. Case report of primary chronic osteomyelitis / Windolf J., Konold P. // Unfallchirurgie, 1997, Feb; 23 (1): 23-9.
4. Diagnosis and management of osteomyelitis / Hatzenbuehler J., Pulling T.J. // Am Fam Physician, 2011 Nov 1; 84 (9): 1027-33.
5. New treatment option for sclerosing osteomyelitis of Garre / Nikomarov D., Zaidman M., Katzman A., Keren Y., Eidelman M. // J Pediatr Orthop B, 2013 Nov; 22 (6): 577-82. doi: 10.1097/BPB.0b013e32836330a6.
6. SAPHO and Recurrent Multifocal Osteomyelitis / Greenwood S., Leone A., Cassar-Pullicino V.N. // Radiol Clin North Am, 2017 Sep; 55 (5): 1035-1053. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.009.
7. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery / Rao N., Ziran B.H., Lipsky B.A. // Plast Reconstr Surg, 2011 Jan; 127 Suppl 1: 177S-187S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3282001f0f.

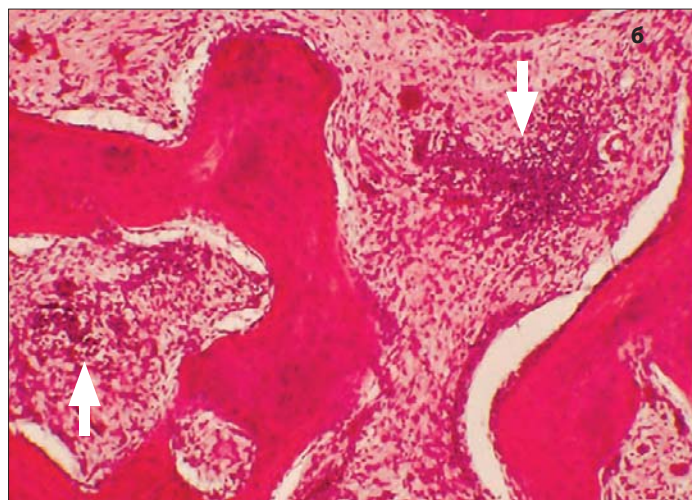
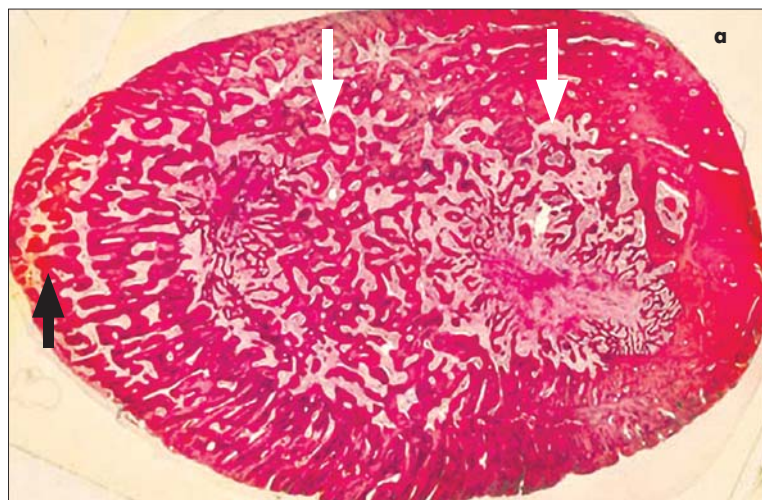


Рис. 7. Фото гістопрепарату ключиці хворого Е., 14 років:
а – поширені ендостальні (білі стрілки) та періостальні (чорна стрілка) губчасті кісткові регенерати та патологічна перебудова кортексу при остеомієліті Гарре. Пофарбування гематоксином та еозином. Загальне збільшення $\times 10$;
б – осередкові мононуклеарно-макрофагально-плазмоцитарні інфільтрати (позначені стрілками), що свідчать про продуктивне запалення низької активності у фіброзній тканині, що заповнює комірці спонгіози. Пофарбування гематоксином та еозином. Загальне збільшення $\times 75$

Рекомендації SVS/AVF-2017 з ведення пацієнтів із варикозною деформацією вен та асоційованими хронічними венозними захворюваннями

Тривалий час варикозне розширення вен вважалося виключно косметичною проблемою. Та насправді ця патологія нерідко викликає дискомфорт, біль, погіршення якості життя і навіть може призвести до інвалідності. Отже, такі пацієнти потребують пильної уваги з боку лікарів і якомога раннього початку лікування, аби уникнути розвитку тяжких ускладнень. Пропонуємо читачам ознайомитися з основними рекомендаціями з ведення пацієнтів із варикозною деформацією вен та асоційованими хронічними захворюваннями вен (ХЗВ), що були розроблені експертами Товариства судинної хірургії (SVS) та Американського венозного форуму (AVF). Усі представлені рекомендації класифіковані за силою (1 – сильна, 2 – слабка) та якістю доказів (А – висока, В – задовільна, С – низька).

1. Клінічне обстеження

1.1. Фізикальне обстеження при ХЗВ має включати: огляд (телеангіектазії, варикоз, набряк, зміна кольору шкіри, флекстатична корона, ліподерматосклероз, виразки); пальпацію (ущільнення стінки вен, болючість, набряк шкіри, рефлюкс, тремтіння варикозних вузлів, пульсація, наявність пахових або черевних кил); аускультацию (шуми) та дослідження рухливості гомілковостопного суглоба. Пацієнта необхідно розпитати про симптоми ХЗВ, серед яких можуть бути поколювання, печіння, біль, м'язові спазми, набряки, відчуття пульсації або тяжкості, свербіж шкіри, синдром неспокійних ніг, підвищена стомлюваність (1 А).

2. Дуплексне сканування

2.1. Усім пацієнтам із ХЗВ рекомендовано проведення дуплексного сканування глибоких та поверхневих вен. Цей метод дослідження є безпечним, неінвазивним, економічно ефективним та надійним (1 А).

2.2. Рекомендується виконання чотирьох компонентів повного дуплексного сканування, серед яких: візуалізація; реакція на стискання датчиком; оцінка венозного потоку (включаючи вимірювання тривалості рефлюксу); маневр дистальної аугментації (1 А).

2.3. Для виявлення рефлюксу у вертикальному положенні пацієнтів рекомендовано використання одного з двох способів: із підвищеним внутрішньочеревним тиском (маневр Вальсальви) для оцінки загальної стегнової вени та сафенофemorального співустя або з компресійною пробою (мануальною чи за допомогою пневматичної манжети дистальніше від оцінюваної ділянки) для більш дистальних вен (1 А).

2.4. Рекомендована порогова точка для констатації наявності рефлюксу – 1 с для стегнових та підколінних вен і 500 мс для великих та малих підшкірних, великогомілкових, глибоких стегнових і перфорантних вен (1 В).

2.5. Рекомендується вибіркоче проведення дуплексного сканування перфорантних вен у пацієнтів із хронічною венозною недостатністю. Критеріями патологічно змінених перфорантних вен є: зовнішній потік тривалістю понад 500 мс, діаметр вен понад 3,5 мм, локалізація нижче венозних виразок (загоєних чи відкритих, CEAP клас C5-C6) (1 В).

3. Плетизмографія

3.1. Пропонується вибіркоче виконання венозної плетизмографії для неінвазивної оцінки венозної системи у пацієнтів із простими варикозними венами (CEAP клас C2) (2 С).

3.2. Рекомендоване проведення венозної плетизмографії для неінвазивної оцінки венозної системи у пацієнтів із більш пізніми стадіями ХЗВ (CEAP клас C3-C6), якщо дуплексне сканування не надало чіткої інформації щодо патофізіології (1 В).

4. Візуалізаційні дослідження

4.1. Рекомендоване вибіркоче виконання комп'ютерної томографічної венографії, магнітно-резонансної венографії, висхідної і низхідної контрастної венографії та внутрішньосудинної ультрасонографії у таких ситуаціях (але не обмежуючись тільки ними): посттромботичний синдром, тромботична або нетромботична непрохідність здухвинної вени (синдром Май-Тюрнера), синдром тазового венозного повнокров'я, синдром лускунчика (аорто-мезентеріального пінцета), судинні мальформації, травми вен, пухлини, заплановані відкриті або ендovasкулярні венозні втручання (1 В).

5. Лабораторні аналізи

5.1. Рекомендоване вибіркоче виконання аналізу на тромбофілію у пацієнтів із рецидивуючим тромбозом глибоких вен, тромбозом у молодому віці або тромбозом незвичайної локалізації. Лабораторні дослідження також необхідні хворим із тривалими венозними виразками та окремим пацієнтам, яким буде проводитись загальна анестезія для хірургічного лікування ХЗВ (1 В).

6. Класифікація

6.1. Рекомендується використання класифікації CEAP для пацієнтів із ХЗВ (основна для клінічної практики і повна для клінічних досліджень) (1 А).

6.2. Рекомендується диференціювати первинну венозну патологію, включаючи просте варикозне розширення вен, від вторинної венозної недостатності та вроджених венозних вад, оскільки ці три ситуації відрізняються патофізіологією та потребують різного лікування (1 В).

7. Оцінка результатів лікування та спостереження

7.1. Для оцінки результатів лікування варикозного розширення вен та більш пізніх стадій ХЗВ рекомендується використовувати вдосконалену шкалу тяжкості венозної патології (VCSS) (1 В).

7.2. Оцінку якості життя рекомендується проводити з використанням інструментів, спеціально розроблених для пацієнтів із ХЗВ (1 В).

7.3. Рекомендується проведення дуплексного сканування для спостереження за пацієнтами після венозних процедур, у яких зберігаються симптоми ХЗВ чи рецидивує варикозне розширення вен (1 В).

7.4. Рекомендується повідомляти про всі незначні та серйозні ускладнення, пов'язані з лікуванням ХЗВ (1 В).

8. Медикаментозна терапія

8.1. Пропонується використання венозних препаратів (діосмін, гесперидин, рутозиди, сулодексид, мікронізована очищена фракція флавоноїдів, екстракт насіння кінського каштана) на додаток до компресійної терапії пацієнтам із болем та набряком унаслідок ХЗВ (2 В).

8.2. Пропонується використання **пентоксифіліну** або мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції на додаток до компресійної терапії для прискорення загоєння венозних виразок (2 В).

 У рандомізованому контрольованому дослідженні Falanga і співавт. (1999) було вивчено вплив пентоксифіліну на загоєння венозних виразок у 133 хворих. У пацієнтів, які отримували 800 мг пентоксифіліну 3 рази на день, виразки загоювалися швидше, ніж у тих, хто отримував плацебо (p=0,043). Середній час до повного загоєння становив 100, 83 та 71 день для плацебо, пентоксифіліну 400 та 800 мг 3 рази на день відповідно. Отже, це дослідження показало, що пентоксифілін ефективний для прискорення загоєння виразок нижніх кінцівок.

У більш пізньому рандомізованому контрольованому дослідженні Nelson і співавт. (2007) додавання пентоксифіліну до компресійної терапії також збільшувало шанси на загоєння ран порівняно з плацебо (p=0,046).

Пентоксифілін рекомендований і іншими авторитетними науковими організаціями, зокрема Американською колегією торакальних лікарів (ACCP; 2 В).

9. Компресійна терапія

9.1. Пропонується компресійна терапія з помірним тиском (від 20 до 30 мм рт. ст.) для пацієнтів із симптоматичним варикозним розширенням вен (2 С).

9.2. Компресійна терапія не рекомендується як первинне лікування для пацієнтів із симптоматичним варикозним розширенням вен, які є кандидатами на абляцію підшкірної вени (1 В).

9.3. Компресійна терапія як первинне лікування рекомендується за наявності венозних виразок (1 В).

9.4. Компресійна терапія рекомендується як допоміжний метод після абляції поверхневих вен для профілактики рецидиву виразки (1 А).

10. Відкрита венозна хірургія

10.1. За умови некомпетентності великої підшкірної вени пропонується її висока перев'язка та інверсійний стріпінг до рівня коліна (2 В).

10.2. Для зменшення утворення гематом, болю та набряку рекомендується післяопераційна компресія. У пацієнтів зі стадією C2 тривалість компресії становить 1 тиждень (1 В).

10.3. При некомпетентності малих підшкірних вен рекомендується висока перев'язка на рівні колінної складки, приблизно на відстані від 3 до 5 см до сафенопоплітеального співустя, із селективним інвагінаційним стріпінгом некомпетентної частини вени (1 В).

10.4. Для зменшення ризику рецидиву венозних виразок на додаток до компресійної терапії рекомендується абляція некомпетентних поверхневих вен (1 А).

10.5. Метод гемодинамічної корекції (CHIVA), що передбачає збереження підшкірної вени, пропонується застосовувати лише вибірково у пацієнтів з варикозним розширенням вен та за умови проведення процедури досвідченими фахівцями (2 В).

10.6. Метод селективної абляції під локальною анестезією (ASVAL), що передбачає збереження підшкірної вени, пропонується застосовувати лише вибірково у пацієнтів із варикозним розширенням вен (2 С).

10.7. Для лікування варикозного розширення вен рекомендується амбулаторна флектомія з абляцією підшкірної вени (у ході однієї процедури чи пізніше). Якщо для флектомії потрібна загальна анестезія, пропонується одночасне проведення абляції підшкірної вени (1 В).

10.8. Як альтернатива традиційній флектомії при великих варикозних венах пропонується трансліюмінаційна шейверна флектомія (2 С).

10.9. Для лікування рецидивуючих варикозних вен пропонується перев'язка кульги підшкірної вени, амбулаторна флектомія, склеротерапія або ендовенозна термічна абляція залежно від етіології, локалізації, поширеності та ступеня варикозу (2 С).

11. Ендовенозна термічна абляція

11.1. Термічна (лазерна та радіочастотна) абляція є безпечним та ефективним методом, що рекомендований для лікування некомпетентних підшкірних вен (1 В).

11.2. При некомпетентності підшкірних вен віддається перевага ендовенозній термічній абляції перед відкритим хірургічним втручанням через більш швидке відновлення, зменшення болю та частоти ускладнень (1 В).

12. Склеротерапія варикозних вен

12.1. Рекомендується рідинна або пінна склеротерапія для пацієнтів із телеангіектазіями, ретикулярними та варикозно розширеними венами (1 В).

12.2. При некомпетентності підшкірних вен віддається перевага ендовенозній термічній абляції перед хімічною пінною абляцією (1 В).

13. Лікування некомпетентних перфорантних вен

13.1. Не рекомендується лікування некомпетентних перфорантних вен у пацієнтів із простим варикозним розширенням вен (CEAP клас C2) (1 В).

13.2. Показане лікування «патологічних» перфорантних вен (див. критерії у п. 2.5) (2 В).

13.3. Для лікування «патологічних» перфорантних вен пропонуються субфасціальні ендоскопічні втручання, ультрасонографічно керована склеротерапія або термічна абляція (2 С).

Справка 3У

На українському фармацевтичному ринку одним із нових, але вже відомих є препарат **пентоксифіліну** – **Пентотрен** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Пентотрен** – це готова внутрішньовенна інфузія в сучасному поліпропіленовому флаконі, що не потребує вентиляційного проколу та надає можливість більш зручного користування. Сучасна технологія виробництва дозволяє здійснювати формування, наповнення й герметизацію флаконів у ході єдиного циклу, у стерильних умовах, без втручання людини.

За матеріалами: The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. Journal of Vascular Surgery. Volume 53, Number 16S.

Переклала з англ. **Наталя Міщенко**

Pentotren

Пентотрен

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ

ПОКРАЩУЄ мікроциркуляцію
ТА ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ¹

У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²



Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Р.П.№ UA/15146/01/01 від 18.05.2016. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилатори. Код АТХ C04A D03. **Показання.** Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, які пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартерит; ангіонейропатії (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху. Побічні реакції: Аритмія, тахікардія, стенокардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, відчуття стисання за грудниною; відчуття жару (припливи), кровотечі, периферичний набряк; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок, гіпофібриногенемія; нудота, блювання, анорексія, метеоризм, атонія кишечника; загострення холециститу, холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судоми; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотоми; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів, підвищена рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази; відомо про випадки виникнення гіпоглікемії, підвищеної пітливості, підвищення температури тіла, ознобу. Діти. Досвід застосування препарату дітям відсутній. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 200 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюджується виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної темати.

Джерело інформації:

- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.
- www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evrokovpachkom[3]

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові*



* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

Найбільш сприятливий профіль ефективності та безпеки, незалежно від стратегії лікування ГКС¹

Коротка інформація по препарату Арикстра (фондапаринукс)* Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

Показання до застосування. Лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів, які лікуються тромболітиками або у тих, хто первинно не отримував інших форм реперфузійної терапії. Профілактика венозних тромбоемболій після великих ортопедичних операцій, у тому числі при переломі стегна (включаючи продовжену профілактику), та операцій ендопротезування колінного або тазостегнового суглобів. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини з ризиком тромбоемболічних ускладнень. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів із ризиком виникнення таких ускладнень у зв'язку із тривалим обмеженням рухливості у період гострої фази захворювання.

Спосіб застосування та дози. *Нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без підйому сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб. Хворим, яким треба проводити черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) під час лікування Арикстрою, слід застосовувати нефракціонований гепарин (НОГ) під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 2 години після видалення катетера. *Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу. Першу дозу Арикстри вводять внутрішньовенно, наступні дози — шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб або до виписки із стаціонару. Хворим, яким слід проводити непервинне ЧКВ під час лікування Арикстрою, слід дотримуватися тих же рекомендацій, що і при

нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда без підйому сегмента ST. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 3 години після видалення катетера. У пацієнтів, яким призначена операція АКШ, Арикстру, по можливості, не слід призначати протягом 24 годин до початку хірургічного втручання а поновити можна через 48 годин після операції. *Внутрішньовенна ін'єкція (лише перша доза при лікуванні хворих із інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST).* Вводиться в/в через в/в систему безпосередньо без розведення або з розведенням у невеликому об'ємі (25 або 50 мл) 0,9% натрію хлориду. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо заповненого шприца перед ін'єкцією. Систему або катетер після ін'єкції слід добре промити 0,9% розчином натрію хлориду для того, щоб упевнитись, що ліки було введено повністю. При розведенні Арикстри 0,9% розчином натрію хлориду введення слід проводити протягом 1–2 хвилини.

Побічні реакції. Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров і лімфатична система: часті: післяопераційна кровотеча, анемія; нечасті: кровотеча (носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровохаркання, гематурія, гематома), тромбоцитопенія, тромбоцитемія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції. Імунна система: поодинокі алергічні реакції. Метаболізм і розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія. Нервова система: поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання; поодинокі: абдомінальний біль, диспепсія, гастрит, запор, діарея. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Гепатобіліарна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів; поодинокі: збільшення рівня білірубину у сироватці крові. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: висипання, свербіж. Загальні порушення у місці введення: нечасті: набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, підвищена втомлюваність, гіперемія, біль у ногах, набряк геніталій, відчуття припливів, втрата свідомості.

Протипоказання. Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

Особливі вказівки. Арикстру не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважат и потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання Арикстри для лікування дітей та підлітків заборонено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу. Якщо необхідне подальше лікування антагоністом вітаміну К, терапію фондапаринуксом слід продовжувати до досягнення цільового значення МНС.

Форми випуску. Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,5 мл (2,5 мг).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище +25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Перед призначенням лікарського засобу Арикстра обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

1. 2015 Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) для лікування гострих коронарних синдромів без постійного підйому сегмента ST European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320
Термін дії матеріалу до 06.02.2020.

Всі торгові марки належать або використовуються на основі ліцензії групою компаній Aspen.
© 2018 Група компаній Aspen або його ліцензіат. Всі права захищені.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Юроп ГМБХ»
01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.
www.aspenpharma.com
Р.П. №UA/6804/01/01, видане МОЗ України 08.11.2017.

Запити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk
Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та запити медичної інформації за тел. +380893202418

