ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України Видавничий дім

№ 3 (25)
вересень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561

Хірургія
Ортопедія
Травматологія

Доктор медичних наук, професор
Сергій Страфун

Українська ортопедія-травматологія гідно відповідає на виклики сьогодення

Читайте на сторінці **17**

Доктор медичних наук, професор
Микола Корж

Сучасні принципи лікування ушкоджень хребта

Читайте на сторінці **26**

Доктор медичних наук, професор
Олександр Усенко

Можливості відеоторакоскопічного видалення новоутворень середостіння на прикладі клінічного випадку

Читайте на сторінці **32**

Доктор медичних наук, професор
Микола Грицай

Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу

Читайте на сторінці **36**

Доктор медичних наук
Володимир Проценко

Метастатичні ураження кісток та методи їх лікування

Читайте на сторінці **42**

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

Р.П.: № UA/10759/01/01 від 24.06.2015 р., до 24.06.2020 р.

МЕПЕНАМ (меропенем) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Легкість проникнення у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.

МЕПЕНАМ – *меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.*

- *збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій[1];*
- *переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)[2];*
- *меропенем – єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту[3].*

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

МЕПЕНАМ
MEPENAM

Діюча речовина: *meropenem;* 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 1,0 г;
Лікарська форма. Порошок для розчину для ін`єкцій.
ПОКАЗАННЯ.
Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:
– пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
– бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
– ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
– ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
– інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
– ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
– гострого бактеріального менінгіту.
Мепенам можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.
ПРОТИПОКАЗАННЯ.
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.
Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у місці ін'єкції та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій.
Міжнародне непатентоване найменування: Meropenem.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2005, 51 (4), 281-289
2. Edwards S., Emmas C., Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21 (5), 785-794.
3. Zhanel, George G., et al. «Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects.» The Canadian Journal of Infectious Diseases 9.4 (1998): 215

Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.
Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.08.2016 р.

Ближче до людей
ARTERIUM

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 4 рази на рік

Симптоматичне лікування гострого болю[1*]

Дексалгін®

dexketoprofen trometamol

декскетопрофену трометамол

ШВИДКА[2, 3] та ЕФЕКТИВНА[4, 5, 6, 7, 8] знеболювальна дія

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А Е17.

Склад:

1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг);

1 таблетка, вкрита плівкою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг;

***Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін® таблетки) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності.**

Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату; активна фаза виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті або підозра на наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті в анамнезі (не менше 2 підтверджених фактів виразки або кровотечі) а також хронічна диспепсія; кровотеча або перфорації у травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; кровотеча у травному тракті, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; бронхіальній астма в анамнезі; тяжка серцева недостатність; помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю); геморагічний діатез або інші порушеннях згортання крові; III триместр вагітності та період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для ін'єкций: рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. За необхідності повторну дозу вводять за 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не більше 2-х діб). Хворих слід переводити на пероральне застосування аналгетиків, коли це можливо.

Таблетки: залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4-6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати мінімум за 30 хв до їди.

Побічні дії: нейтропенія, анафілактичні реакції, відсутність апетиту, запаморочення, сонливість, розпливчастість зору, припливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, нудота та/або блювання, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, пептична виразка, кровотеча з виразки або перфорація, висип, кропив'янка, акне, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, поліурія, патологічні показники функціональних проб печінки.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Дексалгін® від 23.01.2014 №67, Дексалгін® ін'єкт від 26.10.2015 №695). Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Дексалгін®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Виробник Дексалгін® ін'єкт: 1. А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія. 2. Альфа Вассерманн С.п.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аланно (Пескара), Італія.

[1] Інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 23.01.2014 №67 та Дексалгін® ін'єкт від 26.10.2015 №695.
[2] Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic.Clin Drug Invest 2003, 23:139-152.
[3] Barbanoj MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen.Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.
[4] Marenco JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis.Clin Drug Invest 2000, 19:247-256.
[5] Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago.Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151.
[6] Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury.Emerg Med J 2003, 20:511-513.
[7] Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8.
[8] Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.
[9] Data on file.
[10] Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину "декскетопрофен" (Market research system "Pharm-standart", ТОВ "Моріон", 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market).

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE MENARINI

РП № UA/9258/01/01, РП № UA/3764/01/01

UA_Dex-01-2016_V1_Print. Затверджено до друку 12.02.2016

Сравнение клинических эффектов декскетопрофена и парацетамола, использующихся для аналгезии при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

Эндоскопия верхних отделов гастроинтестинального тракта, сигмоидоскопия, колоноскопия и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – диагностические и терапевтические процедуры, играющие важную роль в современной гастроэнтерологической практике. ЭРХПГ, применяющаяся в диагностике и лечении заболеваний желчного пузыря, панкреатических протоков и периампулярной области, является довольно болезненной для пациента процедурой. Кроме того, во время этого исследования могут возникать гипер- и гипотензия, брадикардии, десатурация крови кислородом, дискомфорт в животе и головокружение. Следовательно, ЭРХПГ должна проводиться под седацией и/или аналгезией, которые облегчают работу эндоскописта и повышают комфорт пациента.

При анестетических процедурах, проводимых не в операционном зале, седативные и наркотические препараты не могут использоваться вследствие их потенциальных побочных эффектов (апноэ, гипо- и гипертензия, бради- и тахикардия). В недавно проведенных исследованиях также сообщалось, что применение декскетопрофена или парацетамола может снижать потребность в наркотических аналгетиках и седативных препаратах.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность аналгетической премедикации декскетопрофеном и парацетамолом (оба препарата – для внутривенного введения) в отношении гемодинамики, потребности в наркотических аналгетиках, постпроцедурной когнитивной дисфункции и глубины анестезии.

Методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом; у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие. Критериями включения были: возраст 18-75 лет, плановая ЭРХПГ под седационной аналгезией и I-III группа риска по классификации Американского общества анестезиологов (ASA).

Пациентов разделили на три группы: группу декскетопрофена (n=27; 50 мг в/в), группу парацетамола (n=27; парацетамол 1 г в/в) и контрольную группы (n=26; без аналгетической премедикации). Декскетопрофен и парацетамол вводили за 30 мин до начала процедуры.

Критерии исключения: неконтролированная артериальная гипертензия; нестабильная стенокардия; декомпенсированная сердечная недостаточность; тяжелая желудочковая аритмия; тяжелое хроническое заболевание легких; пептическая язва; почечная или печеночная недостаточность; применение седативно-гипнотических или центрально действующих препаратов в анамнезе; гиперчувствительность к бензодиазепинам, местным анестетикам, пропофолу или опиоидным препаратам.

Перед процедурой, после 8-часового голодания пациенты прошли тест ММТ (Mini-Mental Test) для оценки исходной когнитивной функции.

В пределах 30 мин после введения декскетопрофена 50 мг в/в или парацетамола 1 г в/в пациентов транспортировали в кабинет ЭРХПГ, в котором начинали стандартный мониторинг среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и биспектрального индекса (БСИ). У всех пациентов значения САД, ЧСС SpO_2 и БСИ определяли исходно (за 30 мин до процедуры) и затем с 5-минутными интервалами на протяжении 90 мин.

Во время процедуры пациенты находились в положении лежа, с головой, повернутой к эндоскописту (вправо). Кислород подавали со скоростью 4 л/мин через носовой катетер. Всем пациентам назначили инфузию пропофола 1-3 мг/кг для поддержания БСИ 50-70, затем нагрузочную дозу мидазолама 0,02 мг/кг в/в и пропофол 1 мг/кг в/в.

При возникновении боли (шевеление, повышение ЧСС и САД ≥30% от исходных значений) назначали повторные дозы фентанила 0,5 мкг/кг. Во время процедуры мониторировали любые побочные реакции.

После завершения ЭРХПГ пациентов с БСИ ≥80 переводили в обычную палату, в которой продолжали мониторинг САД, ЧСС и SpO_2; кроме того, выставлялись оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале восстановления Алдрета (ARC). При достижении ARS ≥9 баллов пациенты получали рекомендации и в сопровождении медсестры транспортировались в клинику, в которой они наблюдались.

Дополнительно оценивали удовлетворенность процедурой врача и пациента (низкая, средняя, высокая, очень высокая).

Результаты

Средний возраст пациентов составил 52,8 года (от 15 до 84 лет), женщин было 63,8%. Исследование успешно завершили все пациенты. По исходным клинико-демографическим характеристикам (возраст, пол, масса тела, класс ASA и т.д.) и продолжительности процедуры (время от применения локальных анестетиков в ротоглотке до извлечения эндоскопа) группы статистически не различались (табл. 1).

Во время процедуры и через 5, 10, 15 и 30 мин после ее завершения показатели САД были одинаковыми в трех группах и не выходили за границы нормы. В то же время на 20-й и 25-й минутах САД было значительно ниже в группе декскетопрофена. Значения ЧСС и SpO_2 также оставались в нормальном диапазоне во всех группах.

При оценке через 5 мин после процедуры интенсивность боли по ВАШ была значительно ниже в группах декскетопрофена и парацетамола по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). У всех пациентов ВАШ составляла <3 баллов.

В отношении использования дополнительного аналгетика (фентанила) во время процедуры между группами отмечены достоверные различия. Так, доза фентанила в группе декскетопрофена была значительно ниже, чем в группе парацетамола и контрольной группе ($p=0,004$ и 0,016 соответственно; табл. 2). С другой стороны, группа парацетамола и контрольная группа по этому показателю статистически не различались.

При оценке когнитивной функции (разница между финальной и исходной оценкой ММТ) и времени восстановления (шкала ARS) различия между группами не зафиксированы.

Частота побочных реакций, а именно тошнота и апноэ, была значительно ниже в группе декскетопрофена по сравнению с группой плацебо ($p=0,03$ и 0,003 соответственно; табл. 3). Рвота наблюдалась у 10 больных контрольной группы и у 4 пациентов в каждой группе активной терапии.

Удовлетворенность процедурой по мнению как врачей, так и пациентов была высокой без статистических различий между группами.

Обсуждение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются при амбулаторных хирургических и эндоскопических вмешательствах благодаря высокой аналгетической эффективности и более низкой частоте побочных эффектов по сравнению с барбитуратами, бензодиазепинами, гипнотиками и опиоидами.

Многие НПВП представлены в пероральной и ректальной формах, но не имеют парентеральной лекарственной формы. Декскетопрофен трометамол доступен в форме для внутривенного введения[1] и обладает такими преимуществами, как быстрое начало действия, высокая эффективность и безопасность.

В исследовании Berti и соавт. (1999) сравнивали пероральное назначение декскетопрофена (25 мг 3 р/сут) и парацетамола (500 мг 4 р/сут) в лечении послеоперационной боли у пациентов, подвергающихся амбулаторной артроскопии коленного сустава с комбинированным седалищно-бедренным блоком. Результаты показали значительно более высокую эффективность декскетопрофена.

В исследовании Gulhas и соавт. (2011) у 120 пациенток, перенесших тотальную абдоминальную гистерэктомию, декскетопрофен (50 мг в/в), назначаемый за 30 мин до конца операции и затем через 8-16 ч после вмешательства, значительно снижал потребность в дополнительной аналгезии фентанилом.

В настоящем исследовании было установлено, что парентеральный декскетопрофен, назначаемый за 30 мин до ЭРХПГ, достоверно снижал потребность в дополнительных дозах фентанила по сравнению с группой парацетамола и контрольной группой.

По данным разных авторов, риск кровотечений при применении декскетопрофена ниже по сравнению с другими НПВП или вообще отсутствует; это свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата (Laporte et al., 2004; Barbanoj et al., 2001; Hanna et al., 2003). В настоящем исследовании нарушений коагуляции, ассоциированных с НПВП, не наблюдалось, гастроинтестинальные кровотечения и другие подобные осложнения не регистрировались.

К значимым послеоперационным осложнениям относятся тошнота и рвота. Их частота и тяжесть зависят от многих факторов, включая пол, статус курения, тип и длительность операции, техники анестезии, применения опиоидов и ингаляционных анестетиков (Arici et al., 2009).

В настоящем исследовании тошнота наблюдалась чаще в контрольной группе, что может быть обусловлено большей потребностью в дополнительных дозах фентанила. Рвота отмечалась у 10 пациентов контрольной группы, 4 больных группы парацетамола и 4 пациентов группы декскетопрофена.

Во время процедуры остановка дыхания была зафиксирована у 11 пациентов контрольной группы, у 5 больных группы парацетамола и у 2 пациентов группы декскетопрофена. Спонтанная вентиляция была восстановлена с помощью повышенной доставки кислорода (6 л/мин) и вербально-тактильных стимулов. Во всех случаях уровень SpO_2 не снижался <94%. Частота апноэ была статистически значимо ниже в группе декскетопрофена по сравнению с контрольной группой, очевидно, за счет опиоидсберегающего эффекта декскетопрофена.

Выводы

У пациентов, получавших седацию пропофолом и мидазоламом перед ЭРХПГ, декскетопрофен по сравнению с парацетамолом и контролем значительно снижал потребность в аналгетиках и их побочные эффекты при одинаковой глубине анестезии. Кроме того, декскетопрофен не вызывал когнитивной дисфункции и не оказывал негативного влияния на период восстановления.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Akinci N., Bakan N., Karaoren G. et al.
Comparison of Clinical Effects of Dexketoprofen and Paracetamol Used for Analgesia in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Turk J Anaesth Reanim 2016; 44: 13-20.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Таблица 1. **Клинико-демографические характеристики пациентов**

	Группы			p
	Контроль (n=26)	Декскетопрофен (n=27)	Парацетамол (n=27)	
Возраст, лет	54,25±18,09	54,45±18,38	50,03±15,54	0,572
Масса тела, кг	71,96±11,13	70,69±11,99	73,86±12,81	0,808
Длительность процедуры, мин	34,18±9,52	35,21±7,87	33,62±8,95	0,639
ASA I, n (%)	8 (30,8)	10 (37,0)	10 (38,5)	0,543
ASA II, n (%)	13 (50,0)	13 (48,1)	15 (57,7)	
ASA III, n (%)	5 (19,2)	4 (4,8)	1 (3,8)	
Мужчины, n (%)	17 (65,4)	15 (55,6)	19 (70,4)	0,515
Женщины, n (%)	9 (34,6)	12 (44,4)	8 (29,6)	

Таблица 2. **Суммарные дозы пропофола и фентанила в трех группах терапии**

	Группы			p
	Контроль	Декскетопрофен	Парацетамол	
Пропофол, мг	230,59±88,23	256,04±117,47	243,15±114,79	0,700
Фентанил, мкг	35,55±30,67	12,50±26,58	31,03±31,09	0,036

** p<0,05 – статистически значимая разница для декскетопрофена по сравнению с парацетамолом и контролем.*

Таблица 3. **Осложнения в трех группах терапии**

	Группы			p
	Контроль, n (%)	Декскетопрофен, n (%)	Парацетамол, n (%)	
Тошнота	14 (53,8)	4 (14,8)	9 (33,3)	0,011*
Рвота	10 (38,5)	4 (14,8)	4 (14,8)	0,060
Апноэ	11 (42,3)	2 (7,4)	5 (18,5)	0,008**

** p<0,05 – статистически значимая разница для декскетопрофена по сравнению с контролем.*
*** p<0,01 – статистически значимая разница для декскетопрофена и парацетамола по сравнению с контролем.*

[1] Дексалгин® Инъект, Berlin-Chemie AG.

ДОРІБАКС

дорипенем для інфузій

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ ВИБІР[1–6]

- Потужний антибіотик із **широким спектром дії**[6, 14]
- Єдиний карбапенем із можливістю **4-годинної інфузії**[7, 9–13]
- **Мінімальний ризик** формування **резистентних штамів**[1, 2, 4, 5, 7]

Діюча речовина: 1 флакон містить дорипенему моногідрату 500 мг (у перерахуванні на безводну речовину). **Упаковка:** порошок для розчину для інфузій у флаконах з безбарвного прозорого скла місткістю 20 мл, закритих сірою пробкою з еластомеру; по 1 або 10 флаконів у картонній пачці. **Фармакотерапевтична група:** антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01D H04. **Показання:** нозокоміальна пневмонія, включаючи пневмонію, пов'язану зі штучною вентиляцією легень. Ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Ускладнені інфекції сечового тракту. **Побічні реакції:** головний біль, кандидоз ротової порожнини, грибкові інфекції вульви,флебіт, нудота, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, свербіж, висипання. **Фармакологічні властивості.** Дорібакс — це синтетичний карбапенемовий антибіотик, який чинить бактерицидну дію шляхом інгібування біосинтезу бактеріальної клітинної стінки. Дорібакс інактивує багато важливих пеніцилінзв'язуючих білків (ПЗБ), що призводить до інгібування синтезу клітинної стінки і подальшої загибелі клітин. Дослідження *in vitro* показали, що Дорібакс слабко пригнічує дію інших антибіотиків, а також не пригнічується іншими антибіотиками. Описані адитивна активність або слабкий синергізм з амікацином і левофлоксацином відносно *P. aeruginosa* і відносно грампозитивних бактерій з даптоміцином, лінезомідом, левофлоксацином та ванкоміцином. Доклінічні дослідження співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) показали, що, як і в інших беталактамних антибіотиків, час, протягом якого концентрація Дорібаксу у плазмі перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію (% T>MIK) відносно інфікуючого патогену, краще за все корелює з його ефективністю. Збільшення часу інфузії Дорібаксу до 4 годин забезпечує максимальний % T>MIK для конкретної дози і є основою для рекомендації проведення 4-годинних інфузій пацієнтам з нозокоміальною пневмонією, включаючи пневмонію, пов'язану зі ШВЛ, при наявності ризику, що дана інфекція спричинена менш чутливими патогенами. У пацієнтів із серйозними захворюваннями або з ослабленою імунною відповіддю 4-годинні інфузії можуть бути більш прийнятними, якщо MIK дорипенему для відомих або очікуваних патогенів була встановлена або може бути >0,5 мг/л, у порядку досягнення цільових 50% T>MIK щонайменше у 95% пацієнтів. Результати моделювання за методом Монте-Карло підтвердили доцільність застосування 500 мг шляхом 4-годинних інфузій кожні 8 годин пацієнтам з нормальною функцією нирок при інфекціях, спричинених патогенами, відносно яких MIK Дорібаксу становить ≤4 мг/л. Дорібакс стійкий до гідролізу більшістю бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринази, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9213/01/01, Наказ №55 від 20.01.2014. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Mushtaq S. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48 (music): p3086–3092. 2. Sakyo S. et al. J Antibiot 2006; 59 (4): p220–228. 3. Tanimoto K. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008; 52(10): p3795–3800. 4. Chastre J. et al. Critical Care Medicine 2008; 36(4): p1089–1096. 5. Zhanel G. et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2009; 20(Suppl A): p67A–71A. 6. Sahm D. Clinical Infectious Diseases 2009; 49: pS11–16. 7. Інструкція для медичного застосування препарату Дорібакс. Наказ МОЗ України №55 від 20.01.2014. Р.п. UA/9213/01/01. 8. Steven D. Brown et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 944-949. 9. Bhavnani S.M. et al. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005; 49(9): p3944–3947. 10. Інструкція для медичного застосування препарату Тієнам. Наказ МОЗ України №537 від 01.08.2014. Р.п. UA/0524/01/01. 11. Інструкція для медичного застосування препарату Меронем. Наказ МОЗ України №976 від 15.11.2013. Р.п. UA/0186/01/01. 12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1, April 2010. Available at: http://www.eucast.org/fi leadmin/src/media/PDFs/EUCAST_fi les/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.1.pdf. Accessed May 25, 2010. 13. ReaNeto A. et al. Current Medical Research and Opinion 2008; 24(7): p2113–2126. 14. ECDC/EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents; Stockholm, September 2009.

DORI-FPA-052015-11

ТОВ «Такеда Україна»:
03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua

Takeda

Сравнение клинических эффектов декскетопрофена и парацетамола, использующихся для аналгезии при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

Эндоскопия верхних отделов гастроинтестинального тракта, сигмоидоскопия, колоноскопия и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – диагностические и терапевтические процедуры, играющие важную роль в современной гастроэнтерологической практике. ЭРХПГ, применяющаяся в диагностике и лечении заболеваний желчного пузыря, панкреатических протоков и периампулярной области, является довольно болезненной для пациента процедурой. Кроме того, во время этого исследования могут возникать гипер- и гипотензия, брадикардии, десатурация крови кислородом, дискомфорт в животе и головокружение. Следовательно, ЭРХПГ должна проводиться под седацией и/или аналгезией, которые облегчают работу эндоскописта и повышают комфорт пациента.

При анестетических процедурах, проводимых не в операционном зале, седативные и наркотические препараты не могут использоваться вследствие их потенциальных побочных эффектов (апноэ, гипо- и гипертензия, бради- и тахикардия). В недавно проведенных исследованиях также сообщалось, что применение декскетопрофена или парацетамола может снижать потребность в наркотических аналгетиках и седативных препаратах.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность аналгетической премедикации декскетопрофеном и парацетамолом (оба препарата – для внутривенного введения) в отношении гемодинамики, потребности в наркотических аналгетиках, постпроцедурной когнитивной дисфункции и глубины анестезии.

Методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом; у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие. Критериями включения были: возраст 18-75 лет, плановая ЭРХПГ под седационной аналгезией и I-III группа риска по классификации Американского общества анестезиологов (ASA).

Пациентов разделили на три группы: группу декскетопрофена (n=27; 50 мг в/в), группу парацетамола (n=27; парацетамол 1 г в/в) и контрольную группы (n=26; без аналгетической премедикации). Декскетопрофен и парацетамол вводили за 30 мин до начала процедуры.

Критерии исключения: неконтролированная артериальная гипертензия; нестабильная стенокардия; декомпенсированная сердечная недостаточность; тяжелая желудочковая аритмия; тяжелое хроническое заболевание легких; пептическая язва; почечная или печеночная недостаточность; применение седативно-гипнотических или центрально действующих препаратов в анамнезе; гиперчувствительность к бензодиазепинам, местным анестетикам, пропофолу или опиоидным препаратам.

Перед процедурой, после 8-часового голодания пациенты прошли тест ММТ (Mini-Mental Test) для оценки исходной когнитивной функции.

В пределах 30 мин после введения декскетопрофена 50 мг в/в или парацетамола 1 г в/в пациентов транспортировали в кабинет ЭРХПГ, в котором начинали стандартный мониторинг среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и биспектрального индекса (БСИ). У всех пациентов значения САД, ЧСС SpO_2 и БСИ определяли исходно (за 30 мин до процедуры) и затем с 5-минутными интервалами на протяжении 90 мин.

Во время процедуры пациенты находились в положении лежа, с головой, повернутой к эндоскописту (вправо). Кислород подавали со скоростью 4 л/мин через носовой катетер. Всем пациентам назначили инфузию пропофола 1-3 мг/кг для поддержания БСИ 50-70, затем нагрузочную дозу мидазолама 0,02 мг/кг в/в и пропофол 1 мг/кг в/в.

При возникновении боли (шевеление, повышение ЧСС и САД ≥30% от исходных значений) назначали повторные дозы фентанила 0,5 мкг/кг. Во время процедуры мониторировали любые побочные реакции.

После завершения ЭРХПГ пациентов с БСИ ≥80 переводили в обычную палату, в которой продолжали мониторинг САД, ЧСС и SpO_2; кроме того, выставлялись оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале восстановления Алдрета (ARC). При достижении ARS ≥9 баллов пациенты получали рекомендации и в сопровождении медсестры транспортировались в клинику, в которой они наблюдались.

Дополнительно оценивали удовлетворенность процедурой врача и пациента (низкая, средняя, высокая, очень высокая).

Результаты

Средний возраст пациентов составил 52,8 года (от 15 до 84 лет), женщин было 63,8%. Исследование успешно завершили все пациенты. По исходным клинико-демографическим характеристикам (возраст, пол, масса тела, класс ASA и т.д.) и продолжительности процедуры (время от применения локальных анестетиков в ротоглотке до извлечения эндоскопа) группы статистически не различались (табл. 1).

Во время процедуры и через 5, 10, 15 и 30 мин после ее завершения показатели САД были одинаковыми в трех группах и не выходили за границы нормы. В то же время на 20-й и 25-й минутах САД было значительно ниже в группе декскетопрофена. Значения ЧСС и SpO_2 также оставались в нормальном диапазоне во всех группах.

При оценке через 5 мин после процедуры интенсивность боли по ВАШ была значительно ниже в группах декскетопрофена и парацетамола по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). У всех пациентов ВАШ составляла <3 баллов.

В отношении использования дополнительного аналгетика (фентанила) во время процедуры между группами отмечены достоверные различия. Так, доза фентанила в группе декскетопрофена была значительно ниже, чем в группе парацетамола и контрольной группе ($p=0,004$ и 0,016 соответственно; табл. 2). С другой стороны, группа парацетамола и контрольная группа по этому показателю статистически не различались.

При оценке когнитивной функции (разница между финальной и исходной оценкой ММТ) и времени восстановления (шкала ARS) различия между группами не зафиксированы.

Частота побочных реакций, а именно тошнота и апноэ, была значительно ниже в группе декскетопрофена по сравнению с группой плацебо ($p=0,03$ и 0,003 соответственно; табл. 3). Рвота наблюдалась у 10 больных контрольной группы и у 4 пациентов в каждой группе активной терапии.

Удовлетворенность процедурой по мнению как врачей, так и пациентов была высокой без статистических различий между группами.

Обсуждение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются при амбулаторных хирургических и эндоскопических вмешательствах благодаря высокой аналгетической эффективности и более низкой частоте побочных эффектов по сравнению с барбитуратами, бензодиазепинами, гипнотиками и опиоидами.

Многие НПВП представлены в пероральной и ректальной формах, но не имеют парентеральной лекарственной формы. Декскетопрофен трометамол доступен в форме для внутривенного введения[1] и обладает такими преимуществами, как быстрое начало действия, высокая эффективность и безопасность.

В исследовании Berti и соавт. (1999) сравнивали пероральное назначение декскетопрофена (25 мг 3 р/сут) и парацетамола (500 мг 4 р/сут) в лечении послеоперационной боли у пациентов, подвергающихся амбулаторной артроскопии коленного сустава с комбинированным седалищно-бедренным блоком. Результаты показали значительно более высокую эффективность декскетопрофена.

В исследовании Gulhas и соавт. (2011) у 120 пациенток, перенесших тотальную абдоминальную гистерэктомию, декскетопрофен (50 мг в/в), назначаемый за 30 мин до конца операции и затем через 8-16 ч после вмешательства, значительно снижал потребность в дополнительной аналгезии фентанилом.

В настоящем исследовании было установлено, что парентеральный декскетопрофен, назначаемый за 30 мин до ЭРХПГ, достоверно снижал потребность в дополнительных дозах фентанила по сравнению с группой парацетамола и контрольной группой.

По данным разных авторов, риск кровотечений при применении декскетопрофена ниже по сравнению с другими НПВП или вообще отсутствует; это свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата (Laporte et al., 2004; Barbanoj et al., 2001; Hanna et al., 2003). В настоящем исследовании нарушений коагуляции, ассоциированных с НПВП, не наблюдалось, гастроинтестинальные кровотечения и другие подобные осложнения не регистрировались.

К значимым послеоперационным осложнениям относятся тошнота и рвота. Их частота и тяжесть зависят от многих факторов, включая пол, статус курения, тип и длительность операции, техники анестезии, применения опиоидов и ингаляционных анестетиков (Arici et al., 2009).

В настоящем исследовании тошнота наблюдалась чаще в контрольной группе, что может быть обусловлено большей потребностью в дополнительных дозах фентанила. Рвота отмечалась у 10 пациентов контрольной группы, 4 больных группы парацетамола и 4 пациентов группы декскетопрофена.

Во время процедуры остановка дыхания была зафиксирована у 11 пациентов контрольной группы, у 5 больных группы парацетамола и у 2 пациентов группы декскетопрофена. Спонтанная вентиляция была восстановлена с помощью повышенной доставки кислорода (6 л/мин) и вербально-тактильных стимулов. Во всех случаях уровень SpO_2 не снижался <94%. Частота апноэ была статистически значимо ниже в группе декскетопрофена по сравнению с контрольной группой, очевидно, за счет опиоидсберегающего эффекта декскетопрофена.

Выводы

У пациентов, получавших седацию пропофолом и мидазоламом перед ЭРХПГ, декскетопрофен по сравнению с парацетамолом и контролем значительно снижал потребность в аналгетиках и их побочные эффекты при одинаковой глубине анестезии. Кроме того, декскетопрофен не вызывал когнитивной дисфункции и не оказывал негативного влияния на период восстановления.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Akinci N., Bakan N., Karaoren G. et al.
Comparison of Clinical Effects of Dexketoprofen and Paracetamol Used for Analgesia in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.
Turk J Anaesth Reanim 2016; 44: 13-20.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Таблица 1. **Клинико-демографические характеристики пациентов**

	Группы			p
	Контроль (n=26)	Декскетопрофен (n=27)	Парацетамол (n=27)	
Возраст, лет	54,25±18,09	54,45±18,38	50,03±15,54	0,572
Масса тела, кг	71,96±11,13	70,69±11,99	73,86±12,81	0,808
Длительность процедуры, мин	34,18±9,52	35,21±7,87	33,62±8,95	0,639
ASA I, n (%)	8 (30,8)	10 (37,0)	10 (38,5)	0,543
ASA II, n (%)	13 (50,0)	13 (48,1)	15 (57,7)	
ASA III, n (%)	5 (19,2)	4 (4,8)	1 (3,8)	
Мужчины, n (%)	17 (65,4)	15 (55,6)	19 (70,4)	0,515
Женщины, n (%)	9 (34,6)	12 (44,4)	8 (29,6)	

Таблица 2. **Суммарные дозы пропофола и фентанила в трех группах терапии**

	Группы			p
	Контроль	Декскетопрофен	Парацетамол	
Пропофол, мг	230,59±88,23	256,04±117,47	243,15±114,79	0,700
Фентанил, мкг	35,55±30,67	12,50±26,58	31,03±31,09	0,036

** p<0,05 – статистически значимая разница для декскетопрофена по сравнению с парацетамолом и контролем.*

Таблица 3. **Осложнения в трех группах терапии**

	Группы			p
	Контроль, n (%)	Декскетопрофен, n (%)	Парацетамол, n (%)	
Тошнота	14 (53,8)	4 (14,8)	9 (33,3)	0,011*
Рвота	10 (38,5)	4 (14,8)	4 (14,8)	0,060
Апноэ	11 (42,3)	2 (7,4)	5 (18,5)	0,008**

** p<0,05 – статистически значимая разница для декскетопрофена по сравнению с контролем.*
*** p<0,01 – статистически значимая разница для декскетопрофена и парацетамола по сравнению с контролем.*

[1] Дексалгин® Инъект, Berlin-Chemie AG.

Клиническая эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом у пациентов с пневмонией

По данным ВОЗ, пневмония занимает третье место среди ведущих причин смерти в Японии.
В развивающихся странах смертность от пневмонии в 3-5 раз выше по сравнению с развитыми странами.
В ближайшее десятилетие ожидается рост заболеваемости пневмонией, прежде всего за счет старения населения.

В лечении тяжелых бактериальных инфекций, в частности пневмонии, важнейшую роль играют антибактериальные препараты класса карбапенемов. В соответствии с Протоколом по оказанию медицинской помощи пациентам с пневмонией (приказ МЗ № 128 от 19 марта 2007 г.) карбапенемы показаны пациентам с внебольничной пневмонией III группы (с нетяжелым заболеванием, требующим госпитализации в терапевтическое отделение по медицинским показаниям) на втором этапе антибактериальной терапии, а также больным ранней нозокомиальной пневмонией с факторами риска наличия полирезистентных штаммов возбудителей и пациентам с поздней нозокомиальной пневмонией. Согласно зарубежным руководствам карбапенемы рекомендуются для лечения пациентов с умеренно тяжелой, тяжелой и очень тяжелой пневмонией при наличии факторов риска мультирезистентных патогенов, больных умеренно тяжелой и тяжелой нозокомиальной пневмонией (hospital-acquired pneumonia – HAP), включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ventilator-associated pneumonia – VAP).

Дорипенем (Дорибакс®) – современный карбапенем для парентерального введения, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Японии в 2005 г.

Дорипенем характеризуется широким спектром антимикробной активности, включающим грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы, в том числе неферментирующие бактерии (P. aeruginosa, Acinetobacter spp.). Дорипенем активен в отношении метициллинчувствительных стафило-, стрептококков (в том числе пенициллинрезистентных), микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Bacteroides spp., Prevotella spp., Clostridium spp. и других грамположительных анаэробов. Особое значение имеет высокая активность дорипенема в отношении патогенов, обладающих множественной устойчивостью к различным антибиотикам, в частности в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis. Среди всех карбапенемов дорипенем является наиболее активным в отношении пенициллинрезистентных стрептококков, а также проявляет более высокую in vitro активность, чем имипенем и меропенем, в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих ряд бета-лактамаз расширенного спектра (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) и бета-лактамаз класса C (AmpC) (X.-Y. Qu et al., 2015).

Терапевтическая эффективность дорипенема в лечении взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией была продемонстрирована в рандомизированных контролированных исследованиях. Метаанализ эффективности и безопасности дорипенема в лечении бактериальных инфекций, включая пневмонию, подтвердил высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата (X.-Y. Qu et al., 2015).

Недавно было опубликовано новое исследование, проведенное в Японии, в котором оценивали эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом (3 г/сут; 1-часовая внутривенная инфузия 1 г дорипенема 3 раза в сутки) у пациентов с пневмонией, в том числе нозокомиальной. (Yatera K. et al. Clinical efficacy and safety of high-dose doripenem in Japanese patients with pneumonia. J Infect Chemother. 2016; 22: 137-142).

Материалы и методы

Проспективное многоцентровое исследование проводилось с декабря 2013 по апрель 2015 года, было одобрено локальными этическими комитетами в каждом клиническом центре в Японии и включило 59 пациентов. Трое из них были позже исключены из-за легочного микоза (n=1) и неинфекционных причин (n=2), а характеристики оставшихся 56 представлены в табл. 1. Все больные предоставили письменное информированное согласие на участие.

Пневмонию диагностировали при наличии трех критериев: по крайней мере 1 симптом (лихорадка, кашель, гнойная мокрота, влажные хрипы, плевральная боль, одышка, тахипноэ); новые легочные инфильтраты по данным рентгенографии грудной клетки; по крайней мере 1 признак воспаления (лейкоцитоз $>10\times10^9$/л или $<4,5\times10^9$/л, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке, температура тела ≥37 °С).

Критерии исключения: противопоказания к назначению дорипенема; почечная недостаточность с >5-кратным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы; почечная недостаточность с >2-кратным повышением азота мочевины в сыворотке и/или креатинина в сыворотке; фебрилитет неинфекционной этиологии; судорожные заболевания; терапия вальпроевой кислотой.

Дорипенем (1 г) назначали внутривенно в течение 1 ч с интервалом 8 ч, лечение продолжалось от 3 до 14 дней. Помимо стартовой высокодозовой терапии дорипенемом (3 г/сут), дорипенем 3 г/сут назначали пациентам, которые изначально получали дорипенем 1,5 г/сут или другие антибиотики (кроме карбепенемов) и в течение 3 дней не ответили на эти препараты согласно критериям клинической эффективности при лечении респираторных инфекций. Сопутствующее применение кортикостероидов и других противомикробных средств, в том числе макролидов, на протяжении исследования не разрешалось.

Первичной конечной точкой была клиническая эффективность (КЭ) в конце лечения, определяемая по изменениям клинических симптомов, лабораторных и радиографических данных. КЭ констатировалась при удовлетворении ≥3 критериев из следующих: уменьшение или полное разрешение клинических симптомов; нормализация температуры тела; улучшение радиографической картины – размеры легочных инфильтратов ≤70% от исходных; лейкоцитоз $<9,0\times10^9$/л; снижение уровня СРБ до ≤30% от исходного. При несоответствии критериям эффективности лечение считали неэффективным.

Побочные реакции регистрировали с начала терапии до 3 дней после отмены дорипенема в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных событий (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, версия 4.0).

До начала терапии дорипенемом были взяты образцы крови, мокроты и жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа, для последующей окраски по Граму и, по возможности, культурального исследования.

Результаты

Клиническая эффективность

На протяжении исследования 5 пациентов были исключены из общего числа из-за значительного повышения печеночных ферментов (n=2) или ухудшения рака легких (n=3). Клиническая эффективность лечения, оцененная у 51 больного, представлена в таблице 2. Лечение дорипенемом 3 г/сут было эффективным у 92,2% (47/51) пациентов, в том числе у 95,8% (23/24) больных, изначально получавших дорипенем 3 г/сут, у 92,9% (13/14) участников, переведенных на дорипенем с других антибиотиков, и у 84,6% (11/13) пациентов, у которых доза дорипенема была увеличена с 1,5 до 3 г/сут (табл. 2). Статистически значимые различия по эффективности между этими тремя группами отсутствовали.

Частота ответа у пациентов HAP составила 83,3% (10/12) (табл. 2), средняя продолжительность терапии дорипенемом 3 г/сут – 7,9±3,2 дня.

Безопасность лечения

Отмеченные побочные реакции представлены в таблице 3. Повышения креатинина сыворотки не отмечено ни в одном случае. Печеночная дисфункция 3 степени наблюдалась у 1 пациента; остальные побочные реакции соответствовали 1 степени. Во всех случаях лабораторные отклонения нормализовались в ближайшем периоде после отмены дорипенема.

Обсуждение

У пациентов с пневмонией высокодозовая терапия дорипенемом (3 г/сут) продемонстрировала высокую эффективность (в среднем 92,2%) и благоприятный профиль безопасности. При назначении дорипенема 3 г/сут в качестве стартовой антибиотикотерапии эффективность была несколько выше (95,8%), чем при переводе на дорипенем 3 г/сут с других антибиотиков (92,9%) или дорипенема 1,5 г/сут (84,6%), хотя разница была статистически незначимой.

Дорипенем ингибирует биосинтез бактериальной стенки путем инактивации пенициллинсвязывающих протеинов и является резистентным к большинству β-лактамаз, включая пенициллиназы и карбапенемазы, что обеспечивает широкий спектр активности против грамотрицательных бактерий. In vitro дорипенем демонстрировал такой же спектр активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, как и меропенем и имипенем соответственно. Кроме того, по сравнению с имипенемом и меропенемом дорипенем обладает такой же или более высокой активностью против таких продуцентов ESBL, как Enterobacteriaceae (Escherichia coli and Klebsiella spp.) и Enterobacter spp. Активность дорипенема против P. aeruginosa и Acinetobacter spp. соответствует таковой меропенема, при этом дорипенем обладает более высокой активностью в отношении большого количества анаэробов. Вышеуказанные характеристики дорипенема позволяют рассматривать его в качестве стартового антибиотика выбора в лечении нозокомиальной пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких.

Повышение дозы дорипенема с 1,5 до 3 г/сут сопровождалось высокой частотой ответа (84,6%). Нарушенный клиренс дыхательных путей и низкий кровоток в пораженных легочных очагах могут приводить к низкому распределению антимикробных препаратов у таких больных; это объясняет недостаточный ответ на дорипенем 1,5 мг/сут и хорошую эффективность дозы 3 г/сут. Ранее в фармакокинетическом исследовании у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Таблица 1. **Клинико-демографические характеристики пациентов**

	Всего в исследовании	Дорипенем 3 г/сут	Дорипенем 1,5 → 3 г/сут	Перевод с другого антибиотика на дорипенем 3 г/сут
Возраст, лет	79,2±10,6	80,0±7,4	69,5±11	86,9±7,4
Мужчины/женщины	42 (75,0%)/14 (25,0%)	21 (72,4%)/8 (27,6%)	12 (92,3%)/1 (7,7%)	9 (64,3%)/5 (35,7%)
Масса тела, кг	51,2±10,8	57,6±10,0	50,0±8,3	42,6±8,8
Предшествующая антибиотикотерапия	27 (48,2%)			
Лейкоциты, $\times10^9$/л	11,854±5293	11,880±6,404	12,192±3,600	11,490±4,360
СРБ	11,0±7,7	9,3±6,8	14,6±6,6	11,1±9,4
HAP (пациенты с нозокомиальной пневмонией)	13 (23,2%)	4 (13,8%)	2 (15,4%)	7 (50,0%)

Продолжение на стр. 6.

Клиническая эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом у пациентов с пневмонией

Продолжение. Начало на стр. 5.

геометрическая средняя максимальной концентрации в плазме после 1-часовой инфузии дорипенема 0,5 г составила 22,4 мкг/мл через 1 ч, период полувыведения – 1,89 ч, в результате чего у 40% пациентов был превышен показатель ТАМ (time above MIC/24h – процент времени, на протяжении которого концентрация препарата в плазме превышает минимальную подавляющую концентрацию – МПК – при оценке за 24 ч) при МПК 2 мкг/мл. Повышенная доза дорипенема может обеспечивать более высокий ТАМ; в свою очередь, достижение более высоких концентраций препарата в легочной ткани реализуется в лучшей клинической эффективности. Таким образом, в группе пациентов с нарушенным клиренсом и/или кровотоком в дыхательных путях (хроническая обструктивная болезнь легких, легочный абсцесс, инфицированная булла, обструктивная пневмония), более целесообразно использование дорипенема 3 г/сут.

Таблица 2. **Клиническая эффективность лечения пневмонии дорипенемом 3 г/сут**

	n	%
Всего в исследовании	47/51	92,2%
Дорипенем 3 г/сут в качестве стартовой терапии	23/24	95,8%
Дорипенем 1,5 г/сут, затем 3 г/сут	11/13	84,6%
Перевод с других антибиотиков на дорипенем 3 г/сут	13/14	92,9%
НАР (у пациентов с нозокомиальной пневмонией)	10/12	83,3%
Легкая	1/2	50,0%
Средней тяжести	6/7	85,7%
Тяжелая	3/3	100%

Таблица 3. **Побочные реакции на лечение дорипенемом 3 г/сут**

Побочные реакции	Всего в исследовании, n	НАР (у пациентов с нозокомиальной пневмонией)	3 г / 1,5→3 г / перевод с других антибиотиков	%	Средний возраст, лет
Повышение АСТ/АЛТ	9	4	3/4/2	16,1	71,4±9,8
Повышение креатинина в сыворотке	0	0	0/0/0	0	
Сыпь	1	0	0/1/0	1,8	71
Диарея	1	1	0/0/1	1,8	74
Всего	11	5	3/5/3	19,7	71,6±8,8

Побочные реакции наблюдались у 19,7% пациентов; подавляющее большинство таких реакций имели легкий или умеренный характер (≤2 степень по классификации CTCAE) и представляли собой незначительное повышение АЛТ и/или АСТ, которое нормализовалось после отмены препарата. Согласно ранее опубликованным данным при оценке высокодозовой терапии меропенемом (3 г/сут) и биапенемом (1,2 г/сут) у пациентов с респираторными инфекциями дорипенем продемонстрировал более низкую частоту побочных реакций (16,1%) в отличие от меропенема (35,4%) и биапенема (33,0%). Результаты настоящего исследования согласуются с этими данными и подтверждают благоприятный профиль безопасности высокодозовой терапии дорипенемом.

В предыдущих исследованиях при лечении дорипенемом 1,5 г/сут пациентов с нозокомиальной пневмонией (n=223) частота побочных реакций также была низкой (повышение γ-глутамилтрансферазы – 2,7%, тромбоцитопения – 1,8%, диарея – 1,8%, повышение АЛТ и АСТ – 1,8 и 1,3% соответственно).

Оценка профиля безопасности дорипенема, основанная на данных 7 клинических исследований, показала, что частота побочных реакций и досрочной отмены лечения вследствие лекарственно-индуцированных неблагоприятных событий у пациентов, получавших дорипенем, такая же, как и у больных, которым назначали другие антибактериальные препараты – левофлоксацин, меропенем, имипенем и пиперациллин/тазобактам.

Во многих руководствах по ведению пневмонии, в частности в руководстве Японского общества по респираторным заболеваниям (Japanese Respiratory Society, JRS), карбапенемы рекомендуются как препараты первого выбора для лечения больных со среднетяжелой и тяжелой НАР.

Выводы

Таким образом, высокодозовая терапия дорипенемом (Дорибакс®) 3 г/сут показала высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Эта доза одобрена в Украине для лечения тяжелой нозокомиальной пневмонии, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких. Препарат назначается каждые 8 ч в виде инфузии длительностью 1 или 4 ч. Четырехчасовая инфузия более предпочтительна для лечения тяжелой пневмонии.

Статья подготовлена и адаптирована ***Александром Гладким***

Адаптировано и переведено согласно оригинальной статье Yatera K. et al. Clinical efficacy and safety of high-dose doripenem in Japanese patients with pneumonia. J Infect Chemother. 2016; 22: 137-142.

UA/DOR/0916/0031

ДАЙДЖЕСТ ОРТОПЕДІЯ

Повышается ли физическая активность у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов?

Хотя тотальное эндопротезирование коленного сустава обеспечивает облегчение симптомов у пациентов с терминальной стадией остеоартроза (ОА) коленного сустава, недавние исследования показали, что это вмешательство не может повысить уровень физической активности больных.

В данном клиническом испытании было проведено сравнение уровней физической активности пациентов с ОА, получающих неоперативное лечение, и лиц, перенесших ТЭКС. К сожалению, и авторам этой работы не удалось обнаружить никаких различий по физической активности между группами.

Kahn T.L., Schwarzkopf R. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2016 Sep; 7(3): 142-7.

Уменьшение приводящего момента в коленном суставе при ОА с помощью специальных стелек: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Известно, что большую роль в развитии ОА может играть нарушение биомеханики, в частности, приводящий момент коленного сустава во время ходьбы. Исправить его позволяет применение клиновидной стельки, но насколько такое вмешательство эффективно при ОА? Ответ на этот вопрос постарались получить авторы рандомизированного контролируемого исследования, включившего 48 пациентов с медиальным ОА коленного сустава. Участников рандомизировали в две группы – применения клиновидной стельки в течение трех месяцев и отсутствия вмешательства.

Анализ результатов наблюдения пациентов показал отсутствие статистически или клинически значимых изменений выраженности боли по шкале KOOS (p=0,173). Кроме того, не было отмечено никакой связи между изменениями величины аддукционного момента и выраженности боли по шкале KOOS (R^2=0,02; p=0,595).

Таким образом, авторы сделали вывод, что применение уменьшения приводящего момента в коленном суставе с помощью клиновидной стельки в течение трех месяцев не предоставляет никаких клинических преимуществ по сравнению с отсутствием вмешательства.

Lewinson R.T. et al. Gait Posture. 2016 Aug 26; 50: 60-68.

Бег и ОА коленного сустава: систематический обзор и метаанализ

Был идентифицирован целый ряд факторов риска развития ОА коленного сустава, включая ожирение, профессию, травмы. В то же время связь между ОА коленных суставов и физической активностью или отдельными видами спорта, в частности бегом, пока не ясна. Предыдущие обзоры и исследования представили противоречивые или неубедительные результаты. Новый систематический обзор был направлен на определение связи между бегом и развитием ОА коленного сустава.

В обзор было включено 15 исследований, в том числе 11 когортных (6 ретроспективных) и 4 исследования типа «случай–контроль». Результаты исследований в отношении риска развития ОА оказались противоречивыми. У бегунов отмечались некоторые рентгенографические отличия по сравнению с контролем, но только в отдельных подгруппах. В то же время метаанализ показал четкий протективный эффект бега в отношении предотвращения оперативных вмешательств по поводу ОА (ОР 0,46; 95% ДИ 0,30-0,71; I^2 0%). Данные, касающиеся влияния на симптомы ОА, оказались очень малочисленными и, следовательно, не позволяют делать какие-либо выводы.

В заключение авторы подчеркивают необходимость проведения хорошо спланированных проспективных исследований по этой проблеме, чтобы разрешить имеющиеся противоречия.

Timmins K.A. et al. Am J Sports Med. 2016 Aug 12.

Какие пациенты с ОА оказываются не готовыми к эндопротезированию суставов?

Авторы этой работы решили выяснить, какие пациенты с ОА коленных или тазобедренных суставов, имеющие показания для тотального эндопротезирования, чаще не решаются на проведение операции. Для этого они провели ретроспективный анализ записей первичных консультаций пациентов с ОА (n=482). Из 222 пациентов, которым было показано хирургическое вмешательств, 131 (59%) оказался не готов к нему).

Факторами, которые ассоциировались с более высокой вероятностью отказа от вмешательства, были:

- ОА коленного сустава по сравнению с ОА тазобедренного сустава (ОР 0,352; p=0,018);
- меньшая тяжесть ОА (ОР 0,246 для повышения на каждую степень тяжести; p<0,001);
- отсутствие необходимости в использовании вспомогательных средств для поддержки при ходьбе по сравнению с их использованием (ОР 0,390; p=0,033);
- более высокий функциональный показатель по шкале Lower Extremity Functional Scale (ОР=1,05 для каждого повышения на 1 балл; p=0,003);
- лучшее состояние суставов по шкалам Knee Society или Hip Harris Scale (ОР 3,946 для каждого увеличения категории; p=0,007).

Знание этих характеристик поможет врачам в своей практике выявлять лиц, которые, вероятно, будут заинтересованы в других терапевтических вмешательствах, а не в эндопротезировании.

MacIntyre NJ et al. Physiother Can. 2015 Fall; 67(4): 369-77.

Влияние погодных условий на риск обострения боли у пациентов с ОА коленного сустава

Иногда больные ОА сообщают о метеозависимости симптомов, но действительно ли имеет место такая связь? Для ответа на этот вопрос было проведено наблюдательное исследование с участием пациентов с симптоматическим и рентген-верифицированным ОА коленного сустава.

Участников просили отмечать на сайте исследования все эпизоды боли в коленном суставе в течение 3 месяцев. Обострением боли считалось ее усиление ≥2 баллов по 10-бальной рейтинговой шкале. В то же время исследователи регистрировали различные изменения погодных условий – температуры, относительной влажности, атмосферного давления и осадков.

Из 345 участников у 171 пациента за указанный период был отмечен по крайней мере один эпизод обострения боли в колене, однако никакой очевидной связи с погодными условиями отмечено не было. В целом авторы сделали вывод о том, что, несмотря на отдельные сообщения от пациентов, изменение погодных факторов не является объективным фактором риска обострения боли у лиц с ОА коленного сустава.

Ferreira M.L. et al. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Aug 1.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Інфузійна терапія: як все починалось?

Сьогодні без інфузійної терапії просто неможливо уявити лікування більшості тяжких захворювань та патологічних станів, особливо у пацієнтів в критичному стані. Але ще півтора століття тому внутрішньовенне введення ліків було авантюрним та ризикованим експериментом, до якого вдавалися лише відчайдушні сміливці. Як це було? Згадаймо трохи історію.

Перші експерименти із внутрішньовенними ін'єкціями

Вже через кілька десятиліть після відкриття Вільямом Гарвеєм системи кровообігу почалися перші досліди із введенням ліків безпосередньо у кровоносне русло. Піонером у цьому напрямі став англієць Кристофер Рен, більше відомий як архітектор, що відбудував Лондон після величезної пожежі 1666 року. У молодості Рен був учасником дослідницької «оксфордської» групи, що відома багатьма цікавими анатомічними і хірургічними експериментами. Власне, Кристофер Рен у 1656 році проводив досліди із введенням у вену тварин настоянки опію, вина, елю, молока тощо. У якості голки для ін'єкцій він використовував пташине перо, а замість шприца – міхури риб і птахів, адже до винаходу порожнистої ін'єкційної голки і шприца залишалося ще цілих два століття. Не важко уявити, якими були наслідки подібного «лікування».

Кілька років потому німецький лікар Йоганн Сигізмунд Ельсгольц з перемінним успіхом робив перші спроби внутрішньовенних ін'єкцій ліків і переливань крові від людини до людини за допомогою власноруч зробленого ін'єкційного пристосування, подібного до стовбура пташиного пера (рис.). Одна з його ідей полягала в тому, що чоловіка з «меланхолійною природою» можна «оживити» кров'ю його більш енергійної дружини, що забезпечить гармонійний шлюб.

Під впливом експериментів К. Рена німецький військовий хірург Матеус Готфрід Пурман у 1670 році вирішив провести дослід на самому собі. В цей час він хворів якимось шкірним захворюванням і доручив одному зі своїх асистентів ввести йому створену власноруч лікарську суміш, вдавшись для цього до «нової хірургічної клізми», як тоді називали внутрішньовенні вливання. Однак після введення ліків Пурман знепритомнів, що, очевидно, було обумовлено складом введеної суміші. У місці ін'єкції виникло запалення, але шкірна хвороба, яка мучила його протягом декількох років, зникла через три дні. Через вісім років, захворівши на лихоманку в одному з військових походів, Пурман знову зважився на внутрішньовенну ін'єкцію, і на цей раз результат був успішним.

Епідемія холери 1830-х рр. у Великій Британії, наукова робота О'Шонессі та терапевтичний експеримент Латта

Цілі століття холера носила виключно місцевий характер, але в XIX столітті стала однією з найбільш поширених і смертельно небезпечних хвороб у світі, яка забрала десятки мільйонів життів. Перша хвиля пандемії, що почалася в 1816 році, швидко охопила всю Азію, але Європу від лиха врятувала аномально холодна зима 1823-1824 рр., що скувала кригою річки навіть в південних країнах. Та це був лише тимчасовий перепочинок. Друга хвиля пандемії спалахнула на берегах Гангу в 1829 році і через покращення шляхів сполучення між частинами світу і безперервні пересування армій вперше дісталась Європи і навіть США.

На Британські острови холера була завезена кораблем з Гамбурга, який кинув якір в Сандерленді, що на півночі Англії, в жовтні 1831 р. Досить швидко Велику Британію охопила епідемія, яка тривала понад рік і забрала більше 20 тисяч життів у цій відносно невеликій країні. Хворих було так багато, що для їх розміщення використовували будівлі, споруджені поспішно і будь-де, незважаючи на сильні заперечення сусідів. Через відсутність ефективних методів лікування вони фактично перетворилися на притулки для помираючих.

Лікарі і вчені пробували різні методи лікування холери – кровопускання, застосування п'явок, використання потужних проносних і блювотних засобів, таких як хлорид ртуті та касторова олія, промивання кишечника, та все марно. Досить швидко стало зрозуміло, що причиною смерті хворих на холеру є зневоднення. Очевидним лікуванням було пити воду, але це не спрацьовувало, а навпаки тільки збільшувало втрати рідини і електролітів із випорожненнями. У деяких пацієнтів гіповолемічний шок розвивався настільки швидко, що французький фізіолог Франсуа Мажанді написав тоді про холеру так: «це хвороба, яка починається там, де закінчуються інші захворювання – із смертю».

Уперше ефективне рішення для лікування пацієнтів з холерою запропонував у 1831 році молодий ірландський лікар і вчений Вільям Брук О'Шонессі, якому на той час виповнилося лише 22 роки. Розповідаючи на засіданні Вестмінстерського медичного товариства результати проведених ним аналізів крові жертв холери, він зазначав, що кров була густою, холодною, чорною. Використавши свої знання в хімічній галузі й дослідивши кров і випорожнення хворих на холеру, він з'ясував, що кров втратила велику кількість води, натрію, хлору та бікарбонату, які «перейшли» у випорожнення. Водночас О'Шонессі запропонував радикально просте рішення – повернути безпосередньо у вени те, що було втрачено через кишечник. Того ж року у грудні він опублікував свої спостереження і висновки в журналі The Lancet.

Під враженням від статті О'Шонессі вже у травні 1832 року доктор Томас Латта провів першу внутрішньовенну регідратацію хворого на холеру за допомогою теплого саморобного гіпотонічного сольового розчину, що містив натрію хлорид та бікарбонат, та саморобного пристрою для інфузії.

Ось як описує перший досвід сам Томас Латта: «Здавалось, що це останні хвилини її земного життя... Ми вводили унцію за унцією, але не бачили змін. Я був наполегливим й нарешті помітив, що вона почала дихати не так часто. Незабаром її обличчя із загостреними рисами, запалими очима і обвислою щелепою, бліде і холодне, почало наповнюватись життям. З'явився пульс за зап'ястку, який вже давно не промацувався, спочатку ледь помітний і швидкий, він ставав все більш і більш виразним. Лише через півгодини після введення шести пінт її кінцівки потепліли...».

На жаль, саме ця пацієнтка померла. Латта вирішив, що вона вже одужує і залишив її на піклування хірурга лікарні. За час його відсутності у жінки знову почалася потужна діарея та блювання, і вона померла від зневоднення протягом п'яти годин. Латта припустив, що вона могла б вижити, якби ін'єкції були продовжені. Надалі за допомогою цього методу Томас Латта зміг врятувати 8 з 25 пацієнтів, що здавалися безнадійними. Зокрема, вижила друга пацієнтка, якій було введено 330 унцій (понад 9 літрів) рідини протягом 12 годин, і вже через дві доби «вона курила люльку вільна від смути».

Та слід визнати, що внутрішньовенна терапія виявилася занадто прогресивною та радикальною для того часу. Деякі лікарі сприйняли цей метод дуже позитивно, а дехто взагалі напророкував йому здатність воскрешати мерців. Але, на жаль, більшість медиків виявилися скептично налаштованими щодо його перспектив. Причинами такого відношення, напевно, були брак знань про фізіологію системи кровообігу та не завжди вдалі результати таких інфузій через недосконаліть методу (недостатня стерильність, недостатній об'єм, гіпотонічність розчину тощо). А дехто навіть засудив цей спосіб як такий, що вторгається у святість людського тіла. Отже, медична спільнота вирішила продовжувати застосовувати п'явки, ртуть, промивку кишечника та інші «ефективні» методи лікування холери. В результаті наступні шість хвиль холерної пандемії протягом XIX століття забрали ще кілька мільйонів життів, багато з яких могли бути врятовані за допомогою інфузійної терапії.

Перші вдалі спроби гемотрансфузій

Приблизно в той самий час, в 1834 році, англійський акушер Джеймс Бланделл розробив спеціальний апарат для гемотрансфузії і почав застосовувати переливання крові для жінок із післяпологовою кровотечею. В якості донорів він часто використовував чоловіків цих жінок. Результати такого лікування були перемінними, але Бланделл став першим в історії медицини, хто провів успішну гемотрансфузію від людини до людини. Та говорити про широке впровадження методу у клінічну практику було ще зарано, адже до відкриття груп крові Карлом Ландштайнером залишалось ще близько 70 років.

Друге народження інфузійної терапії у 1880-х роках

В 1864 році Ф. Гольц припустив, що причиною смерті від кровотечі може бути не стільки втрата червоних кров'яних тілець, скільки критичне зменшення внутрішньосудинного об'єму. П'ятнадцять років по тому, в 1879 році, Х. Кронекер і С. Зандер з'ясували, що собак із втратою 50-60% об'єму крові можна реанімувати за допомогою підігрітого розчину 6 г кухонної солі і 0,05 г гідроксиду натрію в літрі дистильованої води, що вводиться через зовнішню яремну вену.

Перше практичне застосування цих експериментальних даних датується 1881 роком, коли І. Бішофф використав внутрішньоартеріальне вливання комбінованого сольового розчину хворій із післяпологовою кровотечею. Протягом кількох наступних років чимало авторів повідомили про успішний досвід інфузії сольових розчинів пацієнтам з тяжкою крововтратою. Саме тоді інфузійна терапія була нарешті визнана ефективним й перспективним методом лікування.

Що стосується складу сольових розчинів для інфузії, то найбільш відоме серед інфузійних середовищ – фізіологічний розчин (ізотонічний розчин хлориду натрію) – вперше було застосовано Альбертом Ландерером 10 липня 1881 року. Не пройшло й року, як у 1882 р. британський лікар і фармаколог Сідней Рінгер запропонував для клінічного застосування електролітний розчин, в якому крім іонів Na^+ і Cl^- були присутні також іони K^+ і Ca^{2+} у вигляді солей калію хлориду і кальцію хлориду дигідрату.

Розчин Рінгера, як і його «старший брат» фізрозчин, і сьогодні досить широко застосовуються в клінічній практиці.

XX століття – вік становлення й розвитку інфузійної терапії

Суттєвим недоліком розчину Рінгера був значний вміст іонів хлору, через що при введенні великих об'ємів цього препарату в багатьох хворих виникав гіперхлоремічний ацидоз. На початку XX століття ще один англійський фізіолог Франк С. Локк видозмінив склад розчину Рінгера, зменшивши в ньому вміст KCl і $CaCl_2$ до 200 мг/л, але при цьому додавши глюкозу (1 г/л) і гідрокарбонат натрію в дозі 0,2 г/л. У 1920 р. Алексіс Ф. Хартманн додав лактат в розчин Рінгера у якості резервного лугу. Що стосується колоїдних розчинів, то їх історія почалася в 1915 році із застосування першого кровозамінника на основі желатину. Згодом були розроблені та впроваджені в клінічну практику нові й нові групи препаратів – похідні полівінілпіролідонів, декстрани, гідроксиетильовані крохмали, похідні багатоатомних спиртів, комплексні багатофункціональні препарати тощо.

Сьогодні без цього методу лікування годі й уявити собі медицину, хоча палкі суперечки про ідеальну інфузійну терапію тривають і донині.

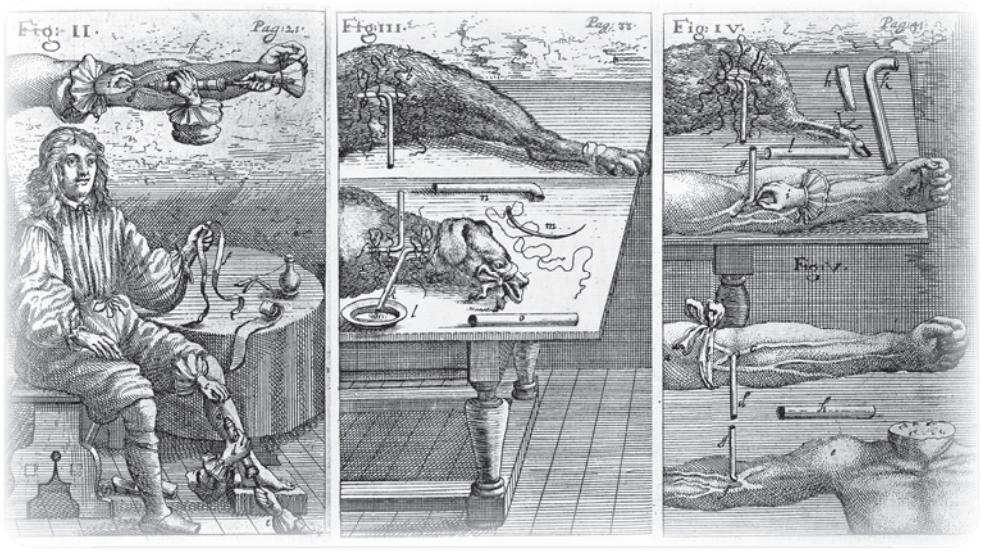


Рис. Ілюстрації Йоганна Сигізмунда Ельсгольца до його роботи «Clysmatica nova», надрукованої в Берліні у 1667 році

Підготувала ***Наталя Міщенко***

Актуальные вопросы регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии:

в фокусе – профилактика тромбоэмболических осложнений

В.И. Черний

Проблема тромбоэмболических осложнений остается чрезвычайно актуальной для современной медицины, особенно для таких ее направлений, как хирургия, травматология, онкология, интенсивная терапия. На тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится существенная доля в структуре госпитальной и послеоперационной летальности, при этом, несмотря на успехи фармакологии и интенсивной терапии, смертность при ТЭЛА даже в клиниках развитых стран приближается к 50%. Поэтому неудивительно, что профилактика тромбоэмболических осложнений всегда находится в фокусе внимания на международных и отечественных форумах, посвященных хирургии и интенсивной терапии. Не стал исключением и Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl», который проходил 20-21 мая этого года в г. Одессе. Один из интересных докладов представил член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черний. Он посвятил свое выступление актуальным вопросам регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии, в частности, рассказал о современных подходах к профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде.

Докладчик напомнил, что оперативные вмешательства и тяжелые травмы являются одними из наиболее значимых факторов риска развития венозной тромбоэмболии, поэтому их профилактика признана обязательным компонентом ведения хирургических и травматологических пациентов. В зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений могут применяться как физические (ранняя мобилизация, компрессионное белье), так и фармакологические методы тромбопрофилактики.

В качестве медикаментозной профилактики венозной тромбоэмболии в периоперационном периоде несколько десятилетий назад применяли преимущественно нефракционированный гепарин (НФГ), который обладает свойством активировать антитромбин III, что приводит к снижению образования тромбина, препятствуя превращению фибриногена в фибрин. Однако с учетом ряда недостатков, характерных НФГ, сегодня значительно чаще применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), важными преимуществами которых являются:

• более высокий профиль безопасности, в частности, в отношении геморрагических осложнений и тромбоцитопении;

• более удобный режим дозирования (подкожно 1-2 раза в сутки);

• отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге;

• более предсказуемый антикоагулянтный эффект (в меньшей степени связываются с белками плазмы и клетками эндотелия).

Что касается выбора конкретного НМГ, то в первую очередь внимание следует обращать на такую характеристику, как соотношение Ха- и IIа-факторной активности. Максимальная активность в отношении фактора свертывания крови Ха – это критерий выбора наиболее эффективного антикоагулянта, а минимальная анти-IIа-факторная активность – это критерий безопасности тромбопрофилактики.

Сравнивая фармакологический профиль НМГ (табл. 1), профессор В.И. Черний отметил, что особый интерес для клиницистов представляет препарат второго поколения бемипарин (Цибор). Это НМГ с наиболее низкой молекулярной массой (в среднем 3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 часа). Поскольку для ингибирования тромбина (анти-IIа-факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот НМГ оказывает наименьшее влияние на фактор свертывания крови IIа (тромбина, активность которого ассоциируется с риском возникновения кровотечений). Соотношение силы воздействия на Х- и II-факторы у бемипарина составляет рекордные для всего класса 8:1.

Представленные в таблице 1 показатели соотношения анти-Ха/анти-IIа-активности разных НМГ определены in vitro. В свою очередь, A. Gomez-Outes и соавт. (2008) сравнили фармакокинетику трех НМГ – бемипарина, эноксапарина и тинзапарина – in vivo. Они подтвердили, что соотношение анти-Ха/анти-IIа-активности у бемипарина (37,9) более чем в 2 раза превышает таковой показатель у эноксапарина (16,3) и почти в 18 раз тинзапарина. На пике действия препаратов анти-IIа активность, которая, как было отмечено выше, отвечает за риск геморрагических осложнений, зарегистрирована у 100% пациентов, которым вводили тинзапарин, у 67% – в группе эноксапарина и только у 8% больных в группе бемипарина.

Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества препарата Цибор подтверждаются и клиническими данными. Так, объединенный анализ клинических исследований бемипарина показывает частоту повторных эпизодов тромбоза глубоких вен после 3-месячной терапии 0,7% и больших кровотечений 0,8%. Для сравнения: в исследовании EINSTEIN-VTE их частота для эноксапарина составила 2,1 и 0,8%, ривароксабана – 3 и 1,2% соответственно. Таким образом, частота повторных эпизодов тромбоза глубоких вен после 3-месячной терапии в группе эноксапарина была в 3 раза выше по сравнению с бемипарином и почти в 4 раза по сравнению с ривароксабаном.

Докладчик поделился с участниками конференции схемой тромбопрофилактики, которую обычно использует в своей практической деятельности:

• при низком риске венозной тромбоэмболии (0-1 балл по шкале Caprini, табл. 2): более раннее и активное расширение двигательного режима;

• у пациентов среднего риска (2 балла по шкале Caprini): бемипарин 2500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 12 ч после операции, далее 1 раз в сутки + тугое эластичное бинтование;

• у больных высокого риска (≥3 баллов): бемипарин 3500 МЕ за 12 ч до операции, затем через 12 ч после операции, далее 1 раз в сутки + тугое эластичное бинтование.

Также профессор В.И. Черний напомнил, что Цибор можно применять для лечения острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА в дозе 115 МЕ/кг массы тела один раз в сутки.

Клинический опыт применения препарата Цибор за 12 ч до операции показывает отсутствие повышенной интраоперационной кровоточивости, как и отсутствие гематом в области послеоперационной раны при старте тромбопрофилактики через 6 ч после операции. Однако при ряде операций, в частности при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах (легких, печени и др.), может возникать необходимость в еще большем снижении интраоперационной кровоточивости. С этой целью оправдано совместное применение НМГ с ингибиторами фибринолиза, например транексамовой кислотой 10 мг/кг внутривенно за 20-40 мин или 1000 мг внутрь за 60 мин до плановой операции. Поскольку эти препараты действуют на разные звенья гемостаза, профилактика тромбозов с помощью НМГ до операции не исключает введение ингибиторов фибринолиза с целью кровосбережения во время операции. В подтверждение этого профессор В.И. Черний представил результаты собственного исследования, в котором применение транексамовой кислоты внутривенно за 30 мин до операции совместно с предоперационным стартом тромбопрофилактики с помощью препарата Цибор при проведении резекции легкого не снижало анти-Ха-активность плазмы, активность системы протеина С и активность антитромбина III и вызывает четкую тенденцию к угнетению XIIa-зависимого фибринолиза. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о целесообразности применения исследуемого сочетания препаратов в тех случаях, когда необходима медикаментозная тромбопрофилактика и минимизация интраоперационной кровоточивости.

Еще одним преимуществом препарата Цибор перед другими НМГ является возможность не только пред-, но и послеоперационного старта медикаментозной тромбопрофилактики, которая утверждена и представлена в инструкции по применению этого антикоагулянта. В частности, такая опция востребована при использовании нейроаксиальной анестезии, ассоциирующейся с риском формирования спинальной гематомы. В ряде исследований было доказано, что тромбопрофилактика бемипарином одинаково эффективна как при предоперационном, так и послеоперационном старте.

Таблица 1. **Фармакологический профиль НМГ (A. Planes, 2003)**

НМГ	Соотношение анти-Ха/анти-IIа-активности	Молекулярная масса, Да	Период полувыведения, ч	Поколение
Цибор (бемипарин)	**8:1**	**3600**	**5,2-5,4**	**2**
Дальтепарин	1,9-3,2:1	6000	2,3-2,8	1
Эноксапарин	3,3-5,3:1	4500	4,0-4,4	1
Надропарин	2,5-4:1	4300	3,7	1
Ревипарин	4,4:1	4400	2,5-4,0	1
Тинзапарин	1,5-2,5:1	6500	3,0	1

Таблица 2. **Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений Caprini**

1 балл	2 балла
• Возраст 41-60 лет • Отек нижних конечностей • Варикозные вены • Индекс массы тела более 25 кг/м^2 • Малое хирургическое вмешательство • Сепсис (давностью до 1 мес) • Серьезное заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес) • Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия • Беременность и послеродовой период (до 1 мес) • В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития • Острый инфаркт миокарда • Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес) • Постельный режим у нехирургического пациента • Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе • Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе • Хроническая обструктивная болезнь легких	**3 балла** • Возраст старше 75 лет • Личный анамнез тромбоэмболических осложнений • Семейный анамнез тромбоэмболических осложнений • Мутация типа Лейден • Мутация протромбина 20210A • Гипергомоцистеинемия • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения • Повышенный уровень антител к кардиолипину • Волчаночный антикоагулянт **3 балла** • Возраст старше 75 лет • Личный анамнез тромбоэмболических осложнений • Семейный анамнез тромбоэмболических осложнений • Мутация типа Лейден • Мутация протромбина 20210A • Гипергомоцистеинемия • Гепарин-индуцированная тромбоцитопения • Повышенный уровень антител к кардиолипину • Волчаночный антикоагулянт **5 баллов** • Инсульт (давностью до 1 мес) • Множественная травма (давностью до 1 мес) • Эндопротезирование крупных суставов • Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес) • Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)
Стратификация риска: • Низкий риск: 0-1 балл • Умеренный риск: 2 балла • Высокий риск: 3-4 балла • Крайне высокий риск: 5 и более баллов	

Суммируя представленную профессором В.И. Чернием информацию, можно сделать такие выводы:

1. Тромбоэмболические осложнения остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, особенно хирургической практики.

2. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности бемипарина (Цибор) выделяют его среди других НМГ как препарат с оптимальным соотношением эффективности и безопасности, что подтверждается результатами клинических исследований.

3. Применение бемипарина ассоциируется с низким риском геморрагических осложнений в периоперационном периоде, который можно еще больше снизить, сочетая Цибор с ингибиторами фибринолиза или начиная тромбопрофилактику в послеоперационном периоде.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

ЗМІСТ

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Українська ортопедія-травматологія гідно відповідає на виклики сьогодення

Сьогодні перед вітчизняною ортопедією і травматологією постає чимало серйозних викликів. З одного боку, активні бойові дії на сході України й невтішна ситуація з рівнем дорожньо-транспортного травматизму потребують від наших фахівців нових знань, умінь та злагодженої роботи. З іншого боку, стрімкий розвиток ортопедії-травматології у світі змушує українських спеціалістів підвищувати стандарти надання медичної допомоги до рівня економічно розвинених країн й опановувати новітні підходи до діагностики та лікування. Ситуацію суттєво ускладнює напружений соціально-економічний стан в Україні та, відповідно, вкрай обмежене фінансування медицини. Про те, як вдається вирішувати ці завдання в цей непростий для нашої країни час, ми попросили розповісти головного позаштатного ортопеда-травматолога МОЗ України.

С.С. Страфун 17

ХІРУРГІЯ

Сравнение клинических эффектов декскетопрофена и парацетамола, использующихся для аналгезии при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

ЭРХПГ является довольно болезненной для пациента процедурой. Кроме того, во время этого исследования могут возникать гипер- и гипотензия, брадикардия, десатурация крови кислородом, дискомфорт в животе и головокружение. Следовательно, она должна проводиться под седацией и/или аналгезией, которые облегчают работу эндоскописта и повышают комфорт пациента. Целью настоящего исследования было сравнить эффективность аналгетической премедикации перед ЭРХПГ декскетопрофеном и парацетамолом в отношении гемодинамики, потребности в наркотических аналгетиках, постпроцедурной когнитивной дисфункции и глубины анестезии.

N. Akinci, N. Bakan, G. Karaoren и др. 3

Світові підходи до емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій

Ускладнена інтраабдомінальна інфекція проявляється ураженням органів черевної порожнини з формуванням абсцесів або перитоніту. Вона є другою за частотою причиною смертності у відділеннях інтенсивної терапії та становить значну проблему практичної медицини з огляду на фінансові, моральні й фізичні витрати з боку пацієнтів та медичного персоналу. У статті розглянуто основні проблеми лікування цих інфекцій та сучасні рекомендації з антибіотикотерапії від провідних наукових товариств світу.

В.В. Ващук, Т.В. Хомченко, О.М. Морозович 14-16

Современные и доказательные принципы послеоперационного обезболивания

На проходившем весной в г. Киеве VIII Британско-украинском симпозиуме традиционно большое внимание было уделено вопросам периоперационного обезболивания, поскольку и в настоящее время адекватный контроль боли после хирургических вмешательств продолжает оставаться неудовлетворительным.
О современных возможностях повышения эффективности периоперационной аналгезии рассказал в своем докладе один из ведущих украинских специалистов в области анестезиологии и интенсивной терапии.

Ю.Ю. Кобеляцкий 31

Можливості відеоторакоскопічного видалення новоутворень середостіння на прикладі клінічного випадку

Пухлини середостіння є одним із найбільш складних розділів у торакальній хірургії та онкології. У лікуванні середостіння тривалий час застосовували і застосовують дотепер стандартні методи оперативних втручань, які проводять через стернотомічний чи торакотомічний доступи. Але вони вважаються досить травматичними й супроводжуються значною кількістю післяопераційних ускладнень. Власним досвідом малоінвазивного лікування таких пацієнтів поділились провідні українські хірурги.

О.Ю. Усенко, А.В. Сидюк, А.С. Клімас та ін.. 32-34

Лацерта – новый подход к лечению трофических язв нижних конечностей

Термин «трофическая язва», широко распространенный в клинической практике, носит собирательный характер и не имеет регистра в международной классификации болезней. Это состояние, известное врачам на протяжении многих столетий, продолжает оставаться одной из нерешенных проблем медицины. В статье изложены научные предпосылки использования гиалуроновой кислоты в лечении трофических язв и клинический опыт применения нового препарата Лацерта.

В.В. Аландаренко 35

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв

Австралийскими учеными B.J. Marchall и J.R. Warren была сформулирована новая бактериальная теория этиопатогенеза язвенной болезни, за которую в 2005 г. они были награждены Нобелевской премией, а H. pylori был безоговорочно признан основным фактором риска в возникновении этого заболевания.
Совершенствование хирургических методов лечения осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка в контексте научных достижений последних десятилетий в отношении этиопатогенеза и консервативного лечения язвенной болезни рассмотрено в данной авторской статье.

Н.Н. Велигоцкий 39-41

Кісти холедоха: огляд літератури та власне клінічне спостереження

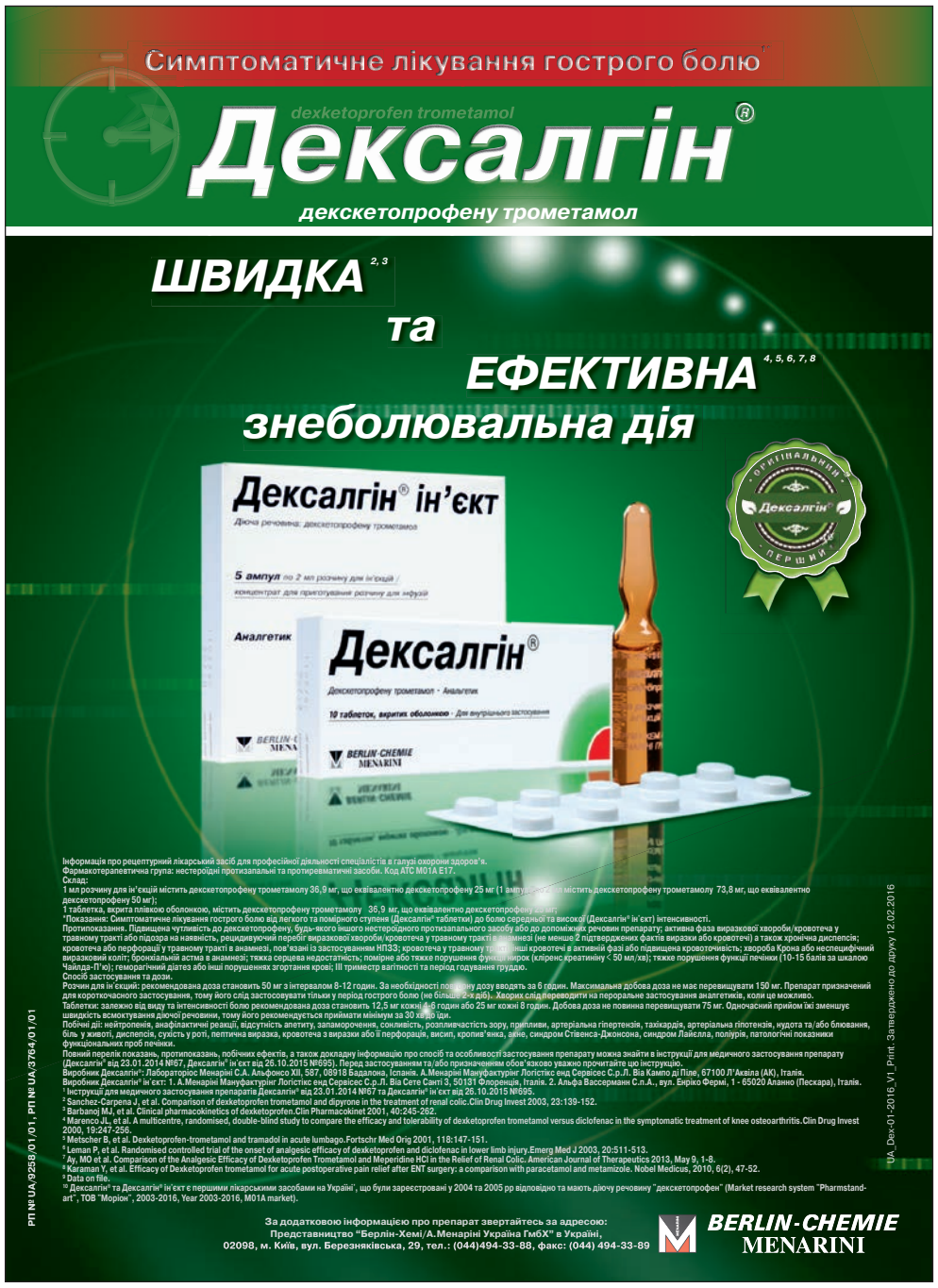
Кісти холедоха характеризуються локальним (сегментарним) розширенням біліарного дерева.
Слід зазначити низку проблемних моментів в веденні цієї групи пацієнтів, оскільки більшість з них мають комбіновану гепатобіліарну патологію та попередні оперативні втручання на жовчних шляхах. В статті висвітлено основні моменти етіології, патогенезу, клінічної семіотики, інструментальної діагностики та хірургічного лікування кіст холедоха та наведено власне клінічне спостереження авторів.

В.С. Хоменко, В.Т. Поліщук, В.П. Перепелица та ін. 44-45

Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

Інциденталоми надниркових залоз визначають як пухлини, випадково виявлені при обстеженні на предмет інших захворювань. Іноді ці утворення виявляють під час оперативних втручань (в тому числі лапароскопічних) з приводу інших захворювань (холецистектомія, видалення каменів нирки тощо). Про тактику ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз йде мова у цій статті.

А.М. Кваченюк, Л.А. Луценко 46-49



ТИВОРТИН®

Незаменимый донатор **оксида азота**

У Вас **нет времени** болеть

www.tivortin.com

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ЗМІСТ

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Клиническая эффективность и безопасность высокодозовой терапии дорипенемом у пациентов с пневмонией

В лечении тяжелых бактериальных инфекций, в частности пневмонии, важнейшую роль играют антибактериальные препараты класса карбапенемов. В этой статье представлены результаты завершившегося недавно проспективного многоцентрового японского исследования, которое было посвящено оценке эффективности и безопасности высокодозовой терапии дорипенемом (3 г/сут) у пациентов с пневмонией, в том числе нозокомиальной. 5-6

Інфузійна терапія: як все починалось?

Сьогодні без інфузійної терапії просто неможливо уявити лікування більшості тяжких захворювань та патологічних станів, особливо у пацієнтів в критичному стані. Але ще півтора століття тому внутрішньовенне введення ліків було авантюрним та ризикованим експериментом, до якого вдавалися лише відчайдушні сміливці. Як це було? Згадаймо трохи історію. 7

Актуальные вопросы регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии: в фокусе – профилактика тромбоэмболических осложнений

Проблема тромбоэмболических осложнений остается чрезвычайно актуальной для современной медицины. Один из интересных докладов на Международном конгрессе по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl» был посвящен актуальным вопросам регуляции агрегатного состояния крови в анестезиологии и интенсивной терапии и, в частности, современным подходам к профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде.

В.И. Черний 8

ОРТОПЕДІЯ ТА ТРАВМАТОЛОГІЯ

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

В 2014 году ESCEO опубликовало рекомендации по лечению остеоартроза коленного сустава, в которых определило приоритетность различных терапевтических вмешательств. Появление новых данных, в том числе полученных в условиях реальной клинической практики, стало основанием для обновления рекомендаций. С новой редакцией этого клинического руководства и алгоритмом лечения, предложенным экспертами ESCEO, предлагаем ознакомиться нашим читателям. 21-24

Сучасні принципи лікування ушкоджень хребта

Травми хребта і спинного мозку є різнопланові патологіями, які характеризуються різними механізмами ушкоджень, різними видами та тяжкістю ушкодження кісткових та нервових структур. Про їх сучасну класифікацію, діагностику та лікування розповідають провідні науковці та клініцисти.

М.О. Корж, В.О. Радченко, К.О. Попсуйшапка. 26-29

Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу

В ортопедо-травматологічній практиці широко застосовують методи остеосинтезу. Вони дозволяють скоротити терміни стаціонарного лікування, оптимізувати умови консолідації уламків кісток, забезпечити раннє відновлення функції ушкодженої кінцівки, але асоціюються із підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень. Сучасні підходи до діагностики і лікування інфекційних ускладнень після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу представлені в статті провідних українських фахівців у цій сфері.

М.П. Грицай, Г.Б. Колов, В.М. Цокало та ін. 36-38

Метастатичні ураження кісток та методи їх лікування

Метастатичне ураження скелета є серйозною проблемою для пацієнтів із поширеним пухлинним процесом. Цей тип ураження, як правило, супроводжується гострим тривалим болем, виснажує пацієнта і призводить до значного погіршення якості життя. Комплексне лікування метастатичних уражень кісток, яке включає хірургічні методи, променеву терапію, поліхіміотерапію, гормонотерапію, імунотерапію, застосування бісфосфонатів та радіонуклідів, має найбільший позитивний ефект та сприяє поліпшенню якості життя хворого.

В.В. Проценко 42-43

Лікування переломів проксимального відділу стегнової кістки згідно з даними національних реєстрів

Кількість переломів проксимального відділу стегнової кістки зростає швидкими темпами. Так, згідно з прогностичними даними данського національного реєстру 2015 року кількість хворих з переломами проксимального відділу стегнової кістки збільшилась в 5 разів з 1950 до 2005 року й ще зросте в 2,5 раза до 2040 року. У статті одного з провідних ортопедів-травматологів України проаналізовано не тільки динаміку частоти переломів проксимального відділу стегнової кістки у світі, але й ефективні стратегії лікування цієї травми.

І.М. Зазірний 25

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диагностика и лечение острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии

Медицина достигла колоссальных успехов в лечении одних заболеваний и достаточно медленно продвигается в решении других. Тромбоэмболия легочной артерии до сих пор остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины и по-прежнему характеризуется очень высокими показателями смертности. О том, как диагностировать и правильно лечить это тяжелое и потенциально фатальное заболевание, участникам Международного конгресса по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl», проходившего 20-21 мая в г. Одессе, рассказал директор Киевского городского центра сердца – одной из ведущих кардиохирургических клиник страны, которая является республиканским центром по лечению массивной ТЭЛА и каждый год принимает около 100-120 таких больных.

Б.М. Тодуров 19

DIART

Патогенетично обґрунтований підхід до лікування остеоартрозу

Ефективна комбінація сукцинату натрію та гіалуронової кислоти для внутрішньо-суглобового введення, яка окрім симптоматичної дії, дає можливість впливати на патогенетичні механізми прогресування остеоартрозу.

ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА

СИМПТОМАТИЧНА ДІЯ
- Чинить знеболюючу дію[21, 22]
- Має протизапальний ефект[18, 23]

- Зниження потреби хворого у НПЗП та внутрішньосуглобовому введенні стероїдів[22]
- Покращення функціонального стану суглобів[21]
- Покращення якості життя хворого[22]

СУКЦИНАТ НАТРІЮ

ПАТОГЕНЕТИЧНА ДІЯ
- Нормалізує внутрішньоклітинний обмін в хондроцитах[24]
- Стимулює синтез компонентів позаклітинного матриксу хряща[16, 25]

- Збільшення тривалості життя хряща[26]
- Відтермінування ендопротезування[26]

Література

1. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis\ Ann Rheum Dis 2000;59:936-944 doi:10.1136/ard.59.12.936
2. EULAR Recommendations 2003\Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155 doi:10.1136/ard.2003.011742
3. Abatangelo G et al. Eur O Cell Biol 1989;49(Suppl 28):18
4. Kvam BJ et al. Exp Cell Res 1995;218:79-86
5. Борисов Ю.Ю., Бухонская Т.Н. Мат. 8_го Международного славянобалтийского научного форума, Санкт_Петербург, 2006
6. Peyron JG. Osteoarthritis Cartilage 1993;1:85-7
7. Маевский Е.И., Розенфелд А.С., Гришина Е.В. и др. «Субстратное и сигнальное действие введенной в организм янтарной кислоты», 2006
8. Barrett JP, Siviero P Clin.Drug Invest 22:87-97 (2002)

Інформація призначена для фахівців охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Засіб має протипоказання, перед вживанням необхідно ознайомитися з повною інструкцією з медичного використання.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ. Імплантати ін'єкційні на основі гіалуронової кислоти DIART®. СКЛАД: у попередньо наповнених шприцах: 1,1% імплантат синовіальної рідини; 1,8% імплантат синовіальної рідини; доведені сукцинатним буферним розчином до pH 5-8. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ: імплантати синовіальної рідини DIART® застосовують при травматичних і дегенеративних ураженнях суглобів і патологічних змінах синовіальної рідині або з метою її заміщення. ПРОТИПОКАЗАННЯ: схильність до утворення гіпертрофічних рубців; схильність до кровотеч; тромболітична або антикоагулянтна терапія протягом останніх 2 тижнів; підвищена чутливість до гіалуронової кислоти; активні запальні процеси в місцях передбачуваного введення і прилеглих до них зон; гострі вірусні або бактеріальні інфекції або зв'язані з ними стани; вагітність і період годування грудьми. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ: набряки суглобів і біль в місці внутрішньосуставної ін'єкції. Ці симптоми є тимчасовими і проходять протягом декількох годин після ін'єкції препарату.

UA № 13568/2014

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Україна, 03680
м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 246-83-83
+38 (044) 246-81-91
e-mail: info@diart-diart.com
www.diart-diart.com

Media.med

- ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА II півріччя 2016 РОКУ -

22-23 вересня — м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ВПРОВАДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ РОЗРОБОК В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра неврології
Куратор: *Соколова Лариса Іванівна*
Завідуюча кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

20 жовтня
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ ДО 80-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ НМАПО ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Куратор: *Кружевський Вадим Віталійович*
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії, доктор медичних наук, доцент, головний хірург м.Київ, Заслужений лікар України

28 жовтня
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ІНФЕКЦІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ І ТРОПІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
(присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвейовича)
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України.
Куратор: *Голубовська Ольга Анатоліївна*
Завідуюча кафедри інфекційних хвороб, головний спеціаліст МОЗ України по спеціальності «інфекційні хвороби»

3 листопада
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ`Я XXI СТОЛІТТЯ. СТРАТЕГІЯ ТА ТАКТИКА РІШЕНЬ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИХ ПРОБЛЕМ ЕСТЕТИЧНОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України.
Куратор: *Бенюк Василь Олексійович*
Завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О.Богомольця, д.мед.н., професор

17 листопада
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІННОВАЦІЇ В ЛІКУВАННІ НЕВРОЛОГІЧНОГО БОЛЮ»
ГО «Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Куратор: Свиридова Наталія Костянтинівна
Завідувач кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю "Рефлексотерапія"

24 – 25 листопада
Науково-практична конференція з міжнародною участю
«КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИКЛИКИ В ЕТАПНІЙ ТА РЕКОНСТРУКТИВНІЙ ХІРУРГІЇ. ВОГНЕПАЛЬНІ ТА ПОБУТОВІ РАНИ, ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ЖИВИХ ТКАНИН, ДІАБЕТИЧНА СТОПА»
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України
Київська міська клінічна лікарня №1
Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України
Державна установа «Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України»

УВАГА! Дати конференцій можуть змінитись!
Всі заходи вснесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2016 році МОЗ і НАМН України»

Більш докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрація відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ "МЕДІАМЕД"

Наші контакти:
+38 (044) 374-50-65 info@mediamed.com.ua mediamed.com.ua

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

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**;
  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 – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

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 – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 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 – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел/факс відділу передплати +380(44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539
в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

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

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

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. Венцківський, 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 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. Пасєчнікова, 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
Л.Г. Розенфельд, д.мед.н., професор, академік НАМН України
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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **В'ячеслав Килимчук**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Катерина Подлозовік**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ілона Дюдіна**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Анна Аксьонова**, **Олена Сєвєрцева**
ДИЗАЙНЕРИ **Юлія Ромась**, **Максим Маліков**, **Олександр Воробйов**, **Ірина Лесько**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Мирослава Табачук**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 16471-4943Р від 16.03.2010 р.
Передплатний індекс 49561

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» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газета віддрукована в ТОВ «Видавничий дім «Авангпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 28.09.2016 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

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, динатрію едетат, натрію сульфіт 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:* короткочасне 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 (ацетилсаліцилова кислота), 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 переймах. 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 аналгетичний 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 трансаміназ; головний біль, запаморочення, судоми, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проекції 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, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, ексфоліативний 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 Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.

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

В.В. Ващук, к.мед.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегеневого туберкульозу;
О.М. Морозович, Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Світові підходи до емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій

Ускладнена інтраабдомінальна інфекція (ІАІ) – це інфекція, яка проявляється ураженням вісцеральних органів черевної порожнини та асоціюється в подальшому з формуванням абсцесів або перитоніту. ІАІ становить значну проблему практичної медицини з огляду на фінансові, моральні й фізичні витрати з боку пацієнтів та медичного персоналу. ІАІ є другою за частотою причиною смертності у відділеннях інтенсивної терапії [12].

В.В. Ващук

Нозологію ІАІ становлять гострий апендицит, дивертикуліт і холецистит. Так, у США щорічно реєструють 300 тис. випадків гострого апендициту, і рівень захворюваності становить, за різними даними, від 5 до 50% у деяких категорій пацієнтів (особи похилого віку, критичні хворі).

Дивертикулярна хвороба – це хвороба людей похилого віку, що виявляється у 70% пацієнтів, які досягли 80 років, із них тільки 10-25% випадків стають клінічно значущими.

Гострий холецистит спостерігається у 2-4% населення і становить одну з найчастіших шлунково-кишкових причин для госпіталізації. На грунті обструкції міхура конкрементами виникає 90% випадків, і лише 10% пацієнтів мають гострі некротично-запальні зміни без конкрементів (чоловіки похилого віку, ішемія, критичні хворі, тривала парентеральна терапія, СНІД) [12, 13].

Успіх лікування ІАІ на сучасному етапі залежить від двох основних компонентів: коректного контролю за анатомічним джерелом інфекції та антибіотикотерапії (АБТ).

Згідно з останніми рекомендаціями протимікробні препарати, які призначають для емпіричної терапії, мають бути активними стосовно грамнегативних аеробів, факультативних анаеробів, ентеральних грампозитивних стрептококів. Препарати з активністю щодо облігатних анаеробних бактерій слід застосовувати за наявності інфекції дистальних відділів тонкої кишки, апендиксу і товстої кишки. Лікування ІАІ здійснюють на основі балансу між оптимізацією АБТ й ускладненнями, які часто виникають у ході застосування протимікробних препаратів (зростання полірезистентних штамів та інфекція, спричинена Clostridium difficile).

У сучасній науковій літературі зазначається про подальше зростання резистентності бактеріальних інфекцій до сучасних широко застосовуваних антибактеріальних препаратів та зменшення кількості нових антибіотиків, що створює відповідну проблему щодо лікування різних типів інфекції, у тому числі ІАІ. Насамперед це стосується гострих форм грамнегативної нозокоміальної ІАІ. Особлива увага звертається на зазначену групу збудників з огляду на їх властивість швидко набувати резистентності до ліків, що потребує постійного опрацювання нових підходів і режимів АБТ для подолання інфекції. Антибіотикорезистентні штами грамнегативних збудників становлять 1/4-1/3 від усіх штамів нозокоміальної ІАІ [7]. Основні збудники ІАІ у різних країнах світу наведені в таблиці 1.

Бета-лактамні антибіотики – традиційний клас препаратів для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями. Останні мають тенденцію до швидкої адаптації, а отже, появи високорезистентних штамів завдяки продукції бета-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) з тенденцією резистентності до деяких інших класів антибіотиків (фторхінолонів, аміноглікозидів, комбінації триметоприму та сульфаметоксазолу). Відтак наведені класи препаратів асоціюються із незадовільними результатами лікування за наявності штамів, які продукують БЛРС. Карбапенеми й надалі залишаються препаратами вибору для емпіричної терапії грамнегативної інфеції як засоби першої лінії. Хоча згідно з даними досліджень думки авторів різняться щодо режимів АБТ. Останні роботи рекомендують звернути увагу на нові цефалоспорини III покоління, які захищені інгібіторами бета-лактамаз (цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авібактам).

Емпірична терапія грамнегативної нозокоміальної ІАІ потребує постійного врахування локальної чутливості штамів та ймовірного ризику наявності полірезистентних збудників, у тому числі ентеробактерій, які продукують карбапенемази, мультирезистентних Acinetobacter baumannii і Pseudomonas aeruginosa. Тому емпірична терапія має постійно балансувати між ефективністю й відповідністю лікування наявній інфекції та можливістю селекції резистентних штамів [6, 7].

Це підтверджується епідеміологічними даними. Так, у США щорічно реєструють 35 тис. випадків нозокоміальної ІАІ внаслідок резистентних штамів ентеробактерій, які продукують БЛРС і карбапенемази, що у 2300 випадків стає причиною летальних наслідків. Дослідники відзначають стрімке зростання резистентних до карбапенемів ентеробактерій (з 1,2% у 2001 р. до 4,2% у 2011 р.). Щодо карбапенемрезистентних штамів K. pneumoniae, то їх розповсюдженість залишається на незначних рівнях, хоч і асоціюється з вищою захворюваністю, смертністю і значними витратами на лікування. Вибіркові дані клінічної й бактеріологічної ефективності, у яких фігурують карбапенеми, наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. **Розподіл основних збудників ІАІ у країнах світу [1] (модифіковано за A. Kurup і співавт., 2014)**

Країни і регіони	Ранжування за частотою виділення збудника				
	1	2	3	4	5
Азіатсько-Тихоокеанський регіон (n=2189 штамів)	E. coli (48,5%) (БЛРС+=19,8%)	K. pneumoniae (20,2%) (БЛРС+=4,3%)	P. aeruginosa (10,5%)	A. baumannii (5,0%)	E. cloacae (4,6%)
Китай (n=3420 штамів)	E. coli (49,2%) (БЛРС+=25,8%)	K. pneumoniae (16,9%) (БЛРС+=5,6%)	P. aeruginosa (8,4%)	E. cloacae (5,8%)	A. baumannii (4,6%)
Тайвань (n=2417 штамів)	E. coli (38,8%)	K. pneumoniae (23,5%)	P. aeruginosa (9,3%)	E. cloacae (6,1%)	A. baumannii (3,8%)
США (n=1522 штами)	E. coli (43,4%) (БЛРС+=4,8%)	K. pneumoniae (15,1%) (БЛРС+=9,5%)	P. aeruginosa (14,3%)	E. cloacae (7,4%)	P. mirabilis (3,5%)
Європа (n=7844 штами)	E. coli (51,6%) (БЛРС+=8,0%)	K. pneumoniae (9,7%) (БЛРС+=16,2%)	P. aeruginosa (8,0%)	E. cloacae (6,2%)	P. mirabilis (4,7%)

Загалом карбапенеми як в монотерапії, а в деяких випадках в комбінації з іншими антибіотиками й надалі залишаються препаратами першої лінії емпіричної терапії нозокоміальної ІАІ. Результатами більшості досліджень доведено їх високу ефективність у лікуванні інфекцій, у тому числі спричинених грамнегативними бактеріями, які продукують БЛРС.

Слід зазначити, що дорипенем має дещо вищу активність порівняно з іміпенемом, але він менш стійкий порівняно з іміпенемом і меропенемом стосовно деяких штамів, які продукують карбапенемази [7]. В таблицях 3 і 4 подано сучасні світові рекомендації щодо лікування екстрабіліарних і біліарних ІАІ.

P. Montravers та співавт. (2015) засвідчили, що довідники, які містять рекомендації з АБТ ІАІ, не покращили сучасну ситуацію щодо результатів лікування ІАІ, особливо за наявності дифузних перитонітів, ІАІ у педіатричній практиці та нозокоміальних ІАІ. Згідно з оглядом літератури окреслено шість основних напрямів для покращення ситуації: методи діагностики, контроль за джерелом інфекції, мікробіологічна верифікація, специфіка лікування у педіатричній практиці, медикаментозна складова лікування перитонітів, стратегія усунення ускладнень. Аналіз, зроблений на основі 62 рекомендацій, засвідчив тяжкість досягнення консенсусу з усіх питань зазначеної проблеми. Повної згоди досягнуто стосовно 44 (100%) рекомендацій з ведення перитоніту, у тому числі щодо стратегії діагностики й місця візуалізаційних процедур, термінів їх проведення; матеріалу для мікробіологічних досліджень; мішені для АБТ і тривалості лікування. Серед зазначеного на практиці особливу роль відводять лапароскопії, черезшкірному дренуванню під контролем ультразвукової діагностики, комп'ютерній томографії, магнітно-резонансній томографії, показанням до лікування ентерококової та грибкової інфекцій. Підтверджено необхідність застосування діагностичних біомаркерів, програмованих релапаротомій, пролонгації АБТ, особливо у дітей [4, 9].

L.L. Huang і співавт. (2016) визнали, що наявність довідників із рекомендаціями з АБТ ІАІ не асоціюється зі значним покращенням результатів лікування. Водночас вузький підхід згідно з наявними рекомендаціями призводить до подовження термінів лікування та високих показників летальності. Відтак виникає необхідність у координації спільних зусиль та адаптації схем і режимів АБТ до конкретної медичної установи (регіон, університет, госпіталь) [8]. Усе вищезазначене містять рекомендації АБТ для Азіатсько-Тихоокеанського регіону (табл. 5).

Y.P. Chong і співавт. (2015) звернули увагу на той факт, що випадки неефективної стартової АБТ призводять до значних витрат на лікування. Автори вирішили з'ясувати чинники ризику, які

Таблиця 2. **Результати досліджень порівняльної ефективності АБТ лікування уІАІ [7] (модифіковано за Y. Golan, 2015)**

Автори дослідження	Клінічна ефективність		Тип дослідження	Якість дослідження: висока (В) і середня (С)
	Препарат А	Препарат Б		
C. Lucasti et al. (2008)	Дорипенем БЕ 85,9% (140/163)	Меропенем БЕ 85,3% (133/156)	Р, ПС, Ф3	В
N. Qvist et al. (2012)	Тайгециклін 81,8% (162/198)	Цефтріаксон/метронідазол 79,4% (150/189)	Р, ВД	С
M.A. Malangoni et al. (2006)	Піперацилін/тазобактам, потім амоксицилін/клавуланат для нІАІ – 55% (17/31)	Моксифлоксацин для нІАІ – 82% (22/27)	Р, ПС, Ф3	С
C. Lucasti et al. (2014)	Цефтолозан/тазобактам+метронідазол 91,4% (64/70)	Меропенем 94,3% (33/35)	Р, ПС, Ф2	С
C. Eckmann et al. (2014)	Цефтолозан/тазобактам 83,8% (399/476)	Меропенем 85,8% (424/494)	Р, ПС, Ф3	В
C. Lucasti et al. (2013)	Цефтазидим/авібактам+метронідазол 91,2% (62/68)	Меропенем 93,4% (71/76)	Р, Ф2	С

Примітки: уІАІ – ускладнена ІАІ; нІАІ – нозокоміальна ІАІ; БЕ – бактеріологічна ефективність; ПС – подвійне сліпе дослідження; ВД – відкрите дослідження; Р – рандомізоване дослідження; Ф2, Ф3 – фази дослідження.

Таблиця 3. **Рекомендації з антимікробної терапії апендициту та екстрабіліарної ІАІ у дорослих [12, 14] (модифіковано за C. Hoffmann і співавт., 2016)**

Довідники	Показання	Антибіотики	
ТХІ і АТІЗ	**Позагоспітальна ІАІ легкої та середньої тяжкості**	Монотерапія: Цефокситин Ертапенем Моксифлоксацин Тайгециклін Тикарцилін/клавуланат	Комбінована терапія: Цефазолін Цефуроксим Цефтріаксон Цефотаксим Ципрофлоксацин Левофлоксацин + для кожного метронідазол
	Тяжкі форми позагоспітальної ІАІ та пацієнти високого ризику[1]	Піперацилін/тазобактам Цефтазидим Цефепім Ципрофлоксацин Левофлоксацин + для кожного метронідазол	Інші рекомендації: емпірична терапія, спрямована проти ентерококів
	Госпітальна ІАІ	Іміпенем Меропенем Дорипенем Піперацилін/тазобактам Цефтазидим+метронідазол Цефепім+метронідазол	Інші рекомендації: емпірична терапія, спрямована проти ентерококів; додати ехінокандин у критичних хворих; додати терапію проти VRE у пацієнтів із трансплантацією печінки (ІАІ гепатобіліарного дерева або доведена наявність VRE); додати терапію проти MRSA у пацієнтів із відомою колонізацією або групи ризику (попередня АБТ)
СТУХ	**Позагоспітальна екстрабіліарна ІАІ**	**Стабільні некритичні пацієнти за відсутності чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[2]:** Амоксицилін-клавуланат в/в Ципрофлоксацин+метронідазол	
		Стабільні некритичні пацієнти з наявністю чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[2]: Ертапенем Тайгециклін	
		Тяжкі критичні пацієнти за відсутності чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[2]: Піперацилін/тазобактам	
		Тяжкі критичні пацієнти з наявністю чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[2]: Меропенем±флуконазол Іміпенем±флуконазол	
	Госпітальна екстрабіліарна ІАІ	**Стабільні некритичні пацієнти за відсутності чинників ризику стосовно МР-штамів[3]:** Піперацилін+тайгециклін+ флуконазол	
		Тяжкі критичні пацієнти з наявністю чинників ризику стосовно МР-штамів[3]: Піперацилін+тайгециклін+карбапенем (меропенем, іміпенем, дорипенем)+тейкопланін+ехінокандин	

Примітки: ТХІ і АТІЗ – Товариство з хірургічної інфекції та Американське товариство з інфекційних захворювань; СТУХ – Світове товариство з ургентної хірургії; ехінокандини – анідулафунгін, каспофунгін, мікафунгін; VRE – ванкоміцинрезистентні ентерококи; MRSA – метицилінрезистентний Staphylococcus aureus.
[1] Високий ризик і тяжкий стан – відтермінування операції >24 год, APACHE II >15, похилий вік, коморбідні стани й органна дисфункція, низький рівень білка, недостатність живлення, дифузний перитоніт, неможливість досягнення контролю за джерелом інфекції, онкологія.
[2] Чинники ризику стосовно БЛРС – попередня АБТ (особливо цефалоспорини III покоління), тяжкі коморбідні стани, які потребують АБТ, тривалі попередні госпіталізації, вік >65 років.
[3] Чинники ризику мультирезистентних (МР) штамів – нозокоміальна інфекція та попередня АБТ.

Таблиця 4. **Рекомендації з антимікробної терапії біліарної ІАІ у дорослих [12, 14] (модифіковано за C. Hoffmann і співавт., 2016)**

Показання	ТХІ і АТІЗ	СТУХ	ТД13
Позагоспітальна ІАІ	**Гострий холецистит: легка і середня тяжкість** Цефазолін Цефуроксим Цефтріаксон	**Біліарна ІАІ** **Стабільні некритичні пацієнти за відсутності чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[1]** Амоксицилін/клавуланат в/в Ципрофлоксацин+ метронідазол **Стабільні некритичні пацієнти з наявністю чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[1]** Тайгециклін	**Ступінь I[2]** Цефазолін Цефуроксим Цефтріаксон Цефотаксим Ципрофлоксацин Левофлоксацин + для кожного метронідазол[5] Ертапенем Цефокситин Моксифлоксацин Ампіцилін/сульбактам+метронідазол **Ступінь II[3]** Цефтріаксон Цефотаксим Цефепім Цефтазидим Ципрофлоксацин Левофлоксацин + для кожного метронідазол[5] Ертапенем Піперацилін/тазобактам Моксифлоксацин
	Гострий холецистит: тяжкі функціональні порушення, похилий вік, імуносупресія Меропенем, іміпенем, дорипенем Піперацилін/тазобактам Ципрофлоксацин+левофлоксацин+ цефепім+для кожного метронідазол[6]	**Тяжкі критичні пацієнти за відсутності чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[1]** Піперацилін/тазобактам **Тяжкі критичні пацієнти за наявності чинників ризику стосовно БЛРС-штамів[1]** Піперацилін+тайгециклін±флуконазол	**Ступінь III[4]** Карбапенеми (меропенем, іміпенем, дорипенем, ертапенем) Цефепім Цефтазидим Азтреонам + для кожного метронідазол[5] Ванкоміцин додають в окремих випадках Ванкоміцин замінюють лінезолідом або даптоміцином у разі колонізації VRE, попереднього лікування ванкоміцином, високої частоти VRE
Нозокоміальна ІАІ	**Біліарна інфекція будь-якої тяжкості** Меропенем, іміпенем, дорипенем Піперацилін/тазобактам Ципрофлоксацин+левофлоксацин+ цефепім+для кожного метронідазол Ванкоміцин додають в окремих випадках		Карбапенеми (меропенем, іміпенем, дорипенем, ертапенем) Піперацилін/тазобактам Цефепім Цефтазидим Азтреонам + для кожного метронідазол[5] Ванкоміцин додають в окремих випадках Ванкоміцин замінюють лінезолідом або даптоміцином у разі колонізації VRE, попереднього лікування ванкоміцином, високої частоти VRE
Інші	**Гострий холангіт після біліодигестивних анастомозів будь-якої тяжкості** Меропенем, іміпенем, дорипенем Піперацилін/тазобактам Ципрофлоксацин+левофлоксацин+ цефепім+для кожного метронідазол		

Примітки: ТХІ і АТІЗ – Товариство з хірургічної інфекції та Американське товариство з інфекційних захворювань; СТУХ – Світове товариство з ургентної хірургії; ТД13 – оновлений Токійський довідник з лікування гострого холангіту і холециститу 2013 року; БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра; VRE – ванкоміцинрезистентні ентерококи.
[1] Чинники ризику стосовно БЛРС – передня АБТ (особливо цефалоспорини III покоління), тяжкі коморбідні стани, які потребують АБТ, тривалі попередні госпіталізації, вік >65 років.
[2] Ступінь I (легкий) – гострий холецистит у здорових пацієнтів без дисфункції органів.
[3] Ступінь II (середній) – лейкоцитоз >18 000 у мм^3, при пальпації – напруження у правому верхньому квадранті, тривалість симптомів >72 год або локально встановлене запалення міхура (гангренозний холецистит, емфізематозний холецистит, перивезикальні абсцеси, абсцеси печінки, біларний перитоніт).
[4] Ступінь III (тяжкий) – симптоми та синдроми тяжкої органної дисфункції.
[5] Протианаеробну АБТ застосовують у разі біліодигестивних анастомозів.
[6] Згідно з рекомендаціями ТХІ і АТІЗ протианаеробну терапію не застосовують доти, доки немає біліодигестивного анастомозу.

спричиняють невдачі стартової емпіричної терапії, і як це впливає на віддалені наслідки лікування ІАІ. З цією метою провели ретроспективний аналіз даних 11 регіональних медичних установ (залучено 514 пацієнтів з ІАІ). Неефективність стартової АБТ трактували як необхідність заміни антибіотиків унаслідок відсутності покращення симптомів та клінічних проявів ІАІ впродовж першого тижня лікування. Встановлено неефективність стартової терапії у 9% пацієнтів, що призвело до пролонгації парентеральної АБТ на 2,9 дня, 5,3 додаткового дня госпіталізації та, відповідно, до збільшення витрат на лікування. До чинників ризику неефективності початкової АБТ віднесли випадки нозокоміальної інфекції, солідний рак і оцінку за шкалою APACHE II ≥13 балів. На думку авторів, для покращення результатів лікування, а відтак зниження витрат необхідні вчасне виявлення чинників ризику, верифікація тяжкості захворювання й адекватний хірургічний контроль за джерелом інфекції і відповідна АБТ [3].

Цікавим напрямом АБТ ІАІ є скорочення тривалості застосування антибіотиків. На думку більшості дослідників, цей аспект залишається досі не з'ясованим. Так, R.G. Sawyer і співавт. (2015) провели рандомізоване дослідження 518 пацієнтів з ускладненою ІАІ після адекватного хірургічного контролю за джерелом інфекції, під час якого одна група пацієнтів (контрольна) додатково отримувала антибіотики дві доби після нормалізації температури, показників крові та відновлення функції кишок із максимальною терапією 10 діб, а друга група (експериментальна) отримувала фіксований курс антибіотиків 4±1 календарні доби. До основних показників порівняння віднесли розвиток ранової інфекції, рецидиви ІАІ, летальні випадки впродовж 30 діб після оперативного втручання, до другорядних – тривалість лікування й супутні інфекції. Післяопераційна ранова інфекція, рецидиви ІАІ та смертельні випадки відзначено у 56 з 257 пацієнтів експериментальної групи (21,8%) і у 58 з 260 хворих контрольної групи (22,3%) (абсолютна різниця – 0,5%, 95% довірчий інтервал (ДІ) 7,0-8,0; p=0,92). В експериментальній групі тривалість лікування становила 4 доби (коливання 4-5 днів). У контрольній групі цей показник сягав 8 днів (коливання 5-10 днів) (абсолютна різниця – 4 доби, 95% ДІ 4,7-3,3; p<0,001). Автори дійшли висновку, що фіксоване застосування антибіотиків (у середньому 4 доби) дає схожі результати й суттєво не відрізняється від тривалішої (у середньому 8 діб) АБТ [13]. T.L. Zakrison (2015), C. Roger і співавт. (2015), а також інші дослідники підтримують цю стратегію АБТ [11, 13, 15].

L.M. Riccio і співавт. (2014) висловили гіпотезу, що пролонгація АБТ ІАІ може призводити до появи екстраабдомінальної інфекції (ЕАІ) та зростання частоти летальності. Матеріал охоплював період з 1997 по 2009 р. Пацієнтів з ІАІ розподіли на дві групи – одна із супутньою ЕАІ внаслідок ІАІ, друга – без ЕАІ (співвідношення становило 1:2). За основу було взято шкалу APACHE II ±1 бал. До дослідження залучили 2552 випадки ІАІ, з яких у 549 пацієнтів (21,5%) встановлено ЕАІ. У пацієнтів з ІАІ, у яких в подальшому розвинулась ЕАІ, попередня АБТ була тривалішою порівняно з пацієнтами без ЕАІ (у середньому 14 діб (9-22 дні) проти 11 діб (7-16 днів) відповідно (p<0,01), і у них була вищою госпітальна летальність (14,9 проти 9% відповідно, p<0,01). Отримані дані засвідчили, що тривалість АБТ для ІАІ є незалежним предиктором супутньої ЕАІ (p<0,001). Таким чином, пролонговане застосування антибіотиків при ІАІ асоціюється з ризиком ЕАІ та летальності [2].

Продовження на стор. 16.

В.В. Ващук, к.мед.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегеневого туберкульозу; **О.М. Морозович**, Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Світові підходи до емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 14.

M. Sartelli і співавт. (2016) звертають увагу загальних хірургів на необхідність дотримання базових принципів АБТ ІАІ. Адекватна тривалість застосування антибіотиків – важлива складова оптимізації емпіричної терапії, що сприяєзниженню ризику появи резистентних штамів бактерій. Питання оптимальної тривалості АБТ і надалі дискутується в наукових колах. У стабільних пацієнтів допускають короткий курс (3-5 діб) антимікробної терапії після адекватного хірургічного контролю за джерелом інфекції (контролем адекватності можуть бути нормалізація температури й лейкоцитозу). До критичних пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком необхідний індивідуальний підхід із постійним моніторингом показників загальної запальної відповіді організму на інфекцію та інших специфічних маркерів (наприклад, прокальцитоніну) [5].

За останній період у літературі виникла дискусія стосовно тактики лікування гострого апендициту. Відомо, що основу лікування становить оперативне втручання, яке іноді включає доопераційну інфузійну терапію і затосування антибіотиків із профілактичною метою. Зазвичай апендектомія – процедура, яка асоціюється з гарними результатами, однак можливий розвиток ускладнень (ранова інфекція, формування абсцесів, ілеус), що потребують подальшого хірургічного лікування. Деякі автори пропонують сучасний підхід лікування апендициту. Його суть полягає у тому, що розпочинають емпіричну АБТ й апендектомію виконують у випадку відсутності розрішення захворювання або наявності рецидиву – так звана стратегія «спочатку антибіотики». Результати низки рандомізованих досліджень і метааналізів, під час яких порівнювали вищенаведену стратегію з апендектомією у пацієнтів на гострий неускладнений апендицит, довели вищий ефект хірургічного методу лікування, хоч і з вищим рівнем ускладнень. Результати досліджень відрізняються висновками й рекомендаціями внаслідок різноманіття застосованих методик у рандомізації пацієнтів і порівняння визначених параметрів. У таблиці 6 представлено огляд існуючих рекомендацій стосовно стратегії лікування гострого апендициту.

Крім питань АБТ ІАІ. велику увагу приділяють також застосуванню протимікробних засобів із профілактичною метою. Так, S. Hagel і співавт. (2014) в оглядовій статті акцентували увагу на щорічному зростанні резистентності збудників до антибіотиків першої і другої ланки, особливо грамнегативних бактерій, і зменшення кількості нових антимікробних субстанцій, що в підсумку змінює стратегію лікування ІАІ. За таких обставин доопераційна антибіотикопрофілактика (АБП) набуває особливого значення. Ефективність і безпечність АБП доведено результатами низки метааналізів у цій галузі. Загальновизнаною є тактика одноразового доопераційного введення антибіотика (наприклад, цефалоспорину II покоління) за 30-40 хв до оперативного втручання. Пролонгованої АБП (1-3 доби після операції) слід уникати, оскільки вона не зменшує частоту післяопераційної ранової інфекції та асоціюється зі зростанням резистентності збудників інфекції і побічними ефектами препаратів. Сучасна АБТ тяжких форм ІАІ потребує делікатного балансу оптимізованої емпіричної терапії, і більшість кращих наслідків лікування корелюють зі зниженням частоти необгрунтованого застосування АБТ. У підсумку автори висловили думку, що протимікробна резистентність створює загрозу для здоров'я людей і потребує контрольованого застосування АБТ, а за своєю значущістю АБП є однією зі стратегій лікування ІАІ [10].

Отже, апендицит, дивертикуліт і холецистит – три основних типи ІАІ, за яких застосовують АБТ. Емпірична антибактеріальна терапія широкого спектра і тривалі курси лікування призводять до зростання резистентності збудників. Ретельний вибір адекватної емпіричної АБТ є надзвичайно важливим для зменшення захворюваності та смертності внаслідок ІАІ. Дані клінічних досліджень і висновки експертів з емпіричної АБТ ІАІ (особливо у разі нозокоміальної інфекції) звертають увагу клініцистів на необхідність застосування антибіотиків, активних стосовно грамнегативних бактерій, штамів, які продукують БЛРС, P. aeruginosa та інших полірезистентних штамів. Урахування регіональних епідеміологічних даних та профілю резистентності – суттєве підгрунтя для відповідного вибору АБТ. Успіх лікування ІАІ на сучасному етапі залежить від двох основних компонентів: коректного контролю за анатомічним джерелом інфекції та АБТ. Доведено, що емпірична антибактеріальна терапія впливає на рівні захворюваності та смертності. Неадекватна антибіотикотерапія ІАІ може призвести до погіршення результатів лікування і зростання витрат на нього.

Таблиця 5. **Рекомендації стосовно АБТ позагоспітальної і госпітальної ІАІ в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні [1] (модифіковано за A. Kurup і співавт., 2014)**

Тип інфекції	Режими АБТ			
	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Препарати вибору	Альтернативні схеми[1]	Препарати вибору	Альтернативні схеми[1]
Позагоспітальна ІАІ				
Легка і середня тяжкість	Амоксицилін/клавуланат	Моксифлоксацин[2]	Цефазолін, цефуроксим, цефтріаксон або цефотаксим + для всіх метронідазол	Левофлоксацин+метронідазол Ципрофлоксацин+метронідазол[2]
Тяжкі форми	Амоксицилін/клавуланат	Моксифлоксацин[2] Ертапенем або тайгециклін[3] Меропенем, іміпенем[5], дорипенем, піперацилін/тазобактам[4]	Цефазолін, цефуроксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефепім або цефотаксим + для всіх метронідазол	Левофлоксацин+метронідазол Ципрофлоксацин+метронідазол[2]
Госпітальна ІАІ				
Легка і середня тяжкість	Меропенем, іміпенем, дорипенем або піперацилін/тазобактам	Тайгециклін, моксифлоксацин, ертапенем[6]	Цефепім або левофлоксацин/ципрофлоксацин[7] + метронідазол	
Тяжкі форми	Меропенем, іміпенем або дорипенем		Меропенем, іміпенем або дорипенем+ванкоміцин або лінезолід[8] Тайгециклін+азтреонам/ципрофлоксацин/левофлоксацин	Тайгециклін + левофлоксацин або ципрофлоксацин[8] Карбапенем, тайгециклін, поліміксин В або колістин±аміноглікозид[9] Карбапенем+тайгециклін+поліміксин В або колістин[10]

[1] Альтернативна терапія включає такі дані: алергія, фармокологія/фармокінетика, вартість, профіль локальної резистентності.
[2] Застосовують при алергії до бета-лактамів.
[3] Альтернатива цефалоспоринам або фторхінолонам за наявності БЛРС або фторхінолонрезистентних штамів E. coli >20%.
[4] Цей антипсевдомонадний режим застосовують у пацієнтів із нейтропенією, септичним шоком і у тяжких критичних пацієнтів.
[5] Обережно застосовувати іміпенем у разі зростання мінімальної інгібуючої активності до ентеробактерій.
[6] Група ризику стосовно P. aeruginosa включає пацієнтів із нейтропенією, септичним шоком і тяжких критичних пацієнтів.
[7] Якщо нозокоміальні БЛРС-штами становлять >20%, то перевагу надають карбапенемам, ніж піперациліну, цефепіму, цефтазидиму, левофлоксацину.
[8] Застосовують обидва за наявності госпітальних БЛРС- і MRSA-штамів >20%.
[9] Застосовують за підозри на псевдомонадну та інфекцію Acinetobacter baumannii зі зниженою чутливістю.
[10] Застосовувати карбапенеми за наявності флори, резистентної до наявних антибіотиків.

Таблиця 6. **Огляд рекомендацій стратегії консервативного лікування апендициту [12] (модифіковано за D.R. Flum, 2015)**

Довідники	Рекомендації	Сила рекомендацій[1]
ТХІ і АТІЗ	Консервативне лікування може бути застосоване у чоловіків при госпіталізації до 48 год від початку хвороби і прогресивному клінічному покращенні в перші 24 год АБТ	A-II[2]
	Консервативне лікування може бути застосоване у пацієнтів із неперфоративним гострим апендицитом у разі значного покращення стану до операції	B-II[3]
СТУХ	Апендектомія залишається основним методом лікування Для пацієнтів з неускладненим апендицитом АБТ є безпечною, але менш ефективною внаслідок високої частоти рецидивів захворювання	1A[4]
	Досвід засвідчує, що не існує стандартних термінів виконання апендектомії, перед якою проводили стартову консервативну терапію ускладненого апендициту Інтервал апендектомії слід переглядати у пацієнтів із рецидивами захворювання	2B[5]
АКХ	Хірургія – стандарт лікування гострого апендициту АБТ може бути замісною тактикою у специфічних пацієнтів	

Примітки: ТХІ і АТІЗ – Товариство з хірургічної інфекції та Американське товариство з інфекційних захворювань; СТУХ – Світове товариство з ургентної хірургії; АКХ – Американська колегія хірургів.
[1] У різних довідниках сила рекомендацій відрізняється.
[2] A-II – гарні дослідження з очевидними результатами, є базисом до рекомендацій.
[3] B-II – посередні дослідження, на основі яких застосовують рекомендації.
[4] 1A – чіткі рекомендації, високоякісні дослідження.
[5] 2B – помірна сила рекомендацій, посередня якість досліджень.

Висновки

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції – актуальна проблема сучасної хірургії, яка асоціюється із незадовільними наслідками, особливо у пацієнтів групи ризику. До чинників, які ускладнюють процесс лікування, належать неадекватна емпірична антимікробна терапія (у тому числі розбіжність рекомендацій у довідниках), тривалість застосування антибіотиків, зростання резистентних штамів.

Згідно із сучасними рекомендаціями серед антибактеріальних засобів для лікування ІАІ препаратами вибору є карбапенеми, цефалоспорини III-IV покоління (у тому числі захищені, наприклад цефоперазон/сульбактам), фторхінолони, похідні 5-нітроімідазолів (метронідазол/орнідазол).

Література

1. Antibiotic management of complicated intra-abdominal infections in adults: The Asian perspective / A. Kurup, K.-H. Liau, J. Ren [et al.] // Annals of Medicine and Surgery.– 2014; 3: 85-91.
2. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections / L.M. Riccio, K.A. Popovsky, T. Hranjec [et al.] / Surg. Infect. (Larchmt).– 2014; 15 (4): 417-24.
3. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections / Y.P. Chong, I.G. Bae, S.R. Lee [et al.] // PLoS One.– 2015; 10 (4): e0119956.
4. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley, [et al.] // Clin. Infect. Dis.– 2010; 50: 133-64.
5. Duration of Antimicrobial Therapy in Treating Complicated Intra-Abdominal Infections: A Comprehensive Review / M. Sartelli, F. Catena, L. Ansaloni [et al.] // Surg Infect (Larchmt).– 2016; 17 (1): 9-12.
6. Gelot S. Intra-abdominal Infections in Adults / S. Gelot, E. Nakhla // US Pharm.–2016; 41 (4): 5-12.
7. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gramnegative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options / Y. Golan // BMC Infectious Diseases.– 2015; 15: 313.
8. Guideline-Concordant Versus Discordant Antimicrobial Therapy in Patients With Community-Onse Complicated Intra-abdominal Infections. L.L. Huang, T.C. Van Schooneveld, R.D. Huang [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol.– 2016; 37 (7): 855-8.
9. Guidelines for management of intra-abdominal infections / P. Montravers, H. Dupont, M. Leone [et al.] // Anaesth. Crit. Care Pain Med.– 2015; 34 (2): 117-30.
10. Hagel S. Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Infections / S. Hagel, H. Scheuerlein // Viszeralmedizin.– 2014; 30 (5): 310-6.
11. Roger C. Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection / C. Roger, M. Bertrand, L. Muller // N Engl. J Med.– 2015; 373 (16): 1577-8.
12. Treatment Modalities and Antimicrobial Stewardship Initiatives in the Management of Intra-Abdominal Infections / Ch. Hoffmann, M. Zak, L. Avery [et al.] // Antibiotics.– 2016, 5 (11).
13. Trial of short course antimicrobial therapy for intraabdominal infection / R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens [et al.] // N. Engl. J Med.– 2015; 372 (21): 1996-2005.
14. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, P. Viale, F. Catena, [et al.] // World J Emerg. Surg.– 2013; 8:3.
15. Zakrison T.L. Short-course antimicrobial therapy may be clinically similar to a longer course for complicated intra-abdominal infections / T.L. Zakrison // Evid. Based Med.– 2015; 20 (5): 182-3.

С.С. Страфун
доктор медичних наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ортопедія і травматологія»,
віце-президент Асоціації ортопедів-травматологів України

Українська ортопедія-травматологія гідно відповідає на виклики сьогодення

Сьогодні перед вітчизняною ортопедією і травматологією постає чимало серйозних викликів. З одного боку, активні бойові дії на сході України й невтішна ситуація з рівнем дорожньо-транспортного травматизму потребують від наших фахівців нових знань, умінь та злагодженої роботи. З іншого боку, стрімкий розвиток ортопедії-травматології у світі змушує українських спеціалістів підвищувати стандарти надання медичної допомоги до рівня економічно розвинених країн й опановувати новітні підходи до діагностики та лікування. Ситуацію суттєво ускладнює напружений соціально-економічний стан в Україні та, відповідно, вкрай обмежене фінансування медицини. Про те, як вдається вирішувати ці завдання в цей непростий для нашої країни час, ми попросили розповісти головного позаштатного ортопеда-травматолога МОЗ України, віце-президента Асоціації ортопедів-травматологів України, доктора медичних наук, професора Сергія Семеновича Страфуна.

Сергію Семеновичу, з якими новими проблемами зіткнулася вітчизняна ортопедо-травматологічна служба з початком бойових дій на сході країни?

– Слід визнати, що українські лікарі незалежно від спеціалізації, що займаються лікуванням постраждалих у зоні АТО, спочатку не були готові до надання такої допомоги. Необхідно було налагоджувати етапність медичної допомоги та взаємодію між різними службами, проводити навчання фахівців усіх рівнів, вдосконалювати матеріальну базу, розробляти нові підходи до лікування тощо. Сучасна бойова травма, як правило, є тяжкою, багатокомпонентною та у більшості випадків включає пошкодження опорно-рухового апарату. Саме тому в лікуванні бойової травми важлива роль належить ортопедам-травматологам.

Необхідно зазначити, що бойова травма є переважно високоенергетичною, що зумовлює досить велику зону ушкодження із залученням багатьох анатомічних структур. Це змушує нас застосовувати багатоетапний підхід до лікування поранених. На перших етапах ми зазвичай застосовуємо черезкістковий остеосинтез та вакуумну терапію ран. Далі у міру стабілізації стану хворого виконують багатоетапні реконструктивні втручання. Наші фахівці проводять складні мікрохірургічні операції та широко використовують сучасні технології, які дозволяють замістити дефекти та прискорити регенерацію шкіри, кісткової тканини, нервів тощо.

Наприклад, під час вогнепальних ушкодженнях нерва після відновлення його анатомічної цілісності дуже важливо створити умови для подальшої регенерації. Звісно, якщо нерв розташований у рубцево-зміненому ложі та зазнає тиску оточуючих тканин, про можливість відновлення його функції говорити не доводиться. Для запобігання цьому небажаному явищу ми розробили технологію з одночасним використанням факторів росту, стовбурових клітин і гідролізату жирової тканини, який формує навколо нерва широку муфту та створює сприятливі умови для його нормальної регенерації. Описану технологію було перевірено в експериментальних роботах і на сьогодні вона знайшла широке застосування в клінічній практиці, у тому числі у постраждалих під час бойових дій.

Коли йдеться про бойову травму, не можна не згадати про профілактику компартмент-синдрому. Цій проблемі раніше приділялось недостатньо уваги, тому протягом останніх двох років ми провели кілька зустрічей з обласними спеціалістами, прочитали чимало лекцій та видали методичні рекомендації стосовно лікування вогнепальної травми та окремо – компартмент-синдрому.

Нагадайте, будь ласка, чим небезпечний цей стан та які основні підходи до його лікування.

– Компартмент-синдром зумовлений підвищенням підфасціального тиску внаслідок набряку м'язів у закритому кістково-фіброзному футлярі, що значно зменшує перфузію тканин і призводить до розвитку некрозу. Якщо в мирний час частота виникнення компартмент-синдрому при високоенергетичних переломах кінцівок становить близько 20%, то при бойових травмах цей показник перевищує 40%.

Якщо виникає підозра на розвиток компартмент-синдрому (виражений біль у кінцівці, парестезії або відсутність чутливості в зоні іннервації уражених ішемією нервів, біль при пасивному розтягненні ураженого м'яза, його парез або плегія), необхідно провести інвазивне вимірювання субфасціального тиску. Його збільшення до 50 мм рт. ст. і більше вимагає від лікаря невідкладних дій. Як правило, при легкому ступені компартмент-синдрому виконують підшкірну фасціотомію. Тяжкий перебіг потребує складніших втручань, таких як дерматофасціотомія, ревізія судинно-нервових пучків та відновлення магістрального кровотоку, етапні ревізії та некректомії, вторинне закриття фасціотомних ран через 10-15 днів.

Частою причиною розвитку компартмент-синдрому є вогнепальні поранення. Під час проходження кулі через м'які тканини виникає ефект кавітації (пошкодження внаслідок молекулярного струсу) з порушенням мікроциркуляції та ішемією навколо ранового каналу. Дуже великий ризик цього ускладнення виникає при вогнепальних переломах у зоні ліктьового та колінного суглоба, тому в таких випадках первинну хірургічну обробку необхідно доповнювати превентивною закритою фасціотомією.

Які проблеми найбільш актуальні для ортопедії-травматології мирного часу?

– Необхідно зазначити, що в останні роки продовжує зростати кількість автодорожніх травм. Далеко не всі постраждалі можуть своєчасно отримати якісну медичну допомогу, що є однією з причин високого рівня летальних наслідків від дорожньо-транспортного травматизму в нашій країні. Ситуація погіршується поступовим скороченням кількості травматологічних відділень у районних лікарнях. Окрім того, чимало обласних лікарень у своєму штаті мають лише ортопедичні відділення, де проводяться планові оперативні втручання. Там відсутня травматологія з ургентними операціями. Відділення травматології працюють у міських лікарнях обласних центрів, однак вони надають допомогу мешканцям свого міста.

Цього року ми провели кілька нарад з обласними спеціалістами, під час яких порушували питання збереження травматологічних відділень та відділень реанімації у районних лікарнях, що розташовані неподалік великих трас, де кількість серйозних ДТП та, відповідно, тяжких дорожніх травм є найбільшою. Також обговорювалася можливість створення системи травматологічних центрів різного рівня на перетині загальнодержавних трас. В ідеалі ми плануємо налагодити діяльність кількох основних травматологічних центрів у межах кожної області, роботу яких координуватиме обласний травматологічний центр. Дуже важливо, щоб в обласному травматологічному відділенні працював консультативно-методичний центр, який би координував надання допомоги пацієнтам з тяжкою травмою в межах всієї області та забезпечував повний цикл лікування таких хворих. Наприклад, якщо тяжка травма сталася в межах району, то обласні спеціалісти можуть виїхати й надати консультативну допомогу районним травматологам, а у разі необхідності – забрати постраждалого до обласного травматологічного відділення. Реалізація такого проекту дозволить надавати допомогу постраждалим у спеціалізованих центрах в максимально короткий час після травми, що сприятиме значному покращенню прогнозу виживаності.

Звичайно, це не єдиний спосіб скоротити час доставки травмованих осіб до спеціалізованих травматологічних відділень. Наприклад, у багатьох розвинених країнах світу з цим завданням прекрасно справляється потужна система санітарної авіації. Так, на території Німеччини, де діє понад 80 гелікоптерних майданчиків для санітарної авіації, середній час доставки постраждалого до лікарні становить 12 хвилин, а лікарська бригада прибуває на місце дорожньо-транспортної пригоди за 18 хвилин.

На жаль, для нашої країни такі показники ще довго залишатимуться недосяжними. В найближчі роки ставимо собі за ціль скоротити час прибуття лікарської бригади до місця ДТП хоча б до 40 хвилин. Однак і ця мета може залишитися нереалізованою, якщо нам не вдасться зберегти мережу травматологічних відділень районних лікарень. Ця проблема була озвучена та розглянута на колегії МОЗ України в лютому цього року – тож сподіваємося на збереження існуючих відділень та низку інших кроків у напрямі реалізації проекту спеціалізованих травматологічних центрів.

У деяких регіонах України ці питання почали вирішувати на місцевому рівні. Завдяки зусиллям головного ортопеда-травматолога Київської області та головного лікаря Київської обласної клінічної лікарні професора Миколи Львовича Анкіна ми маємо певні напрацювання стосовно створення мережі травматологічних центрів у кількох районах Київської області. Є відповідні домовленості з представниками місцевої влади та народними депутатами щодо фінансування та розвитку цього проекту в Київській області.

В останні роки багато уваги приділяється стандартизації медичної допомоги. Яка ситуація з цим у галузі ортопедії і травматології?

– Розробка та впровадження в клінічну практику стандартів діагностики та лікування є одним із пріоритетних завдань для ортопедо-травматологічної служби. Розроблені в передових країнах світу стандарти медичної допомоги, що базуються на даних доказової медицини, дозволяють досягти оптимальних результатів лікування та знизити ризик ускладнень. Ми проводимо активну роботу щодо адаптації клінічних настанов та протоколів країн з добре розвинутою медичною галуззю з урахуванням вітчизняних особливостей.

Зокрема, на минулому XVI З'їзді ортопедів-травматологів України були погоджені клінічні рекомендації з лікування переломів, в основу яких покладено керівництво Європейської асоціації остеосинтезу (АО), адаптоване до реалій вітчизняної медицини. Ці рекомендації будуть підґрунтям для створення окремих адаптованих клінічних настанов, а згодом і протоколів за окремими локалізаціями пошкоджень. Над цим питанням уже працює експертна робоча група, до складу якої увійшли провідні фахівці науково-дослідних інститутів та обласні фахівці. Проте слід зазначити, що це дуже трудомісткий процес. Наприклад, адаптована клінічна настанова щодо переломів лише дистального епіметафізу променевої кістки містить близько 60 сторінок. Тобто фактично за кожною локалізацією перелому треба провести велику наукову роботу, вибрати аргументи на користь тієї чи іншої тактики лікування та представити їх.

Які основні досягнення вітчизняної ортопедії-травматології останніх років варто відзначити?

– Незважаючи на численні перешкоди, у першу чергу проблеми із фінансуванням галузі, як і медицини в цілому, вітчизняна ортопедія-травматологія розвивається стрімкими темпами та в багатьох напрямах не відстає від провідних країн світу. Українські фахівці широко й на високому професійному рівні виконують різноманітні артроскопічні діагностичні та лікувальні втручання, причому не тільки великих суглобів (колінного, кульшового, гомілковоступневого, плечового), а й більш дрібних, зокрема ліктьового та променево-зап'ясткового. У своїй практичній діяльності ми широко застосовуємо сучасні мікрохірургічні технології. Виконуємо складні оперативні втручання, такі, наприклад, як остеотомія тазу в різних варіантах. Проводимо первинне та ревізійне ендопротезування кульшового та колінного суглобів тощо. Не відстає й дитяча ортопедія-травматологія, зокрема, дедалы частіше використовуються фіксатори для остеосинтезу, що здатні подовжуватись у процесі росту дитини. Й нарешті, бурхливо розвивається напрям тканинних та клітинних технологій в ортопедії, активно проводиться робота з використання збагаченої тромбоцитами плазми (факторів росту) і стовбурових клітин для лікування травм і захворювань опорно-рухового апарату.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Бетадин®

повідон-йод

Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях

Антисептична обробка ран та опіків

Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук

Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пунктіями тощо

- **Має максимально широкий спектр дії: ефективний відносно бактерій, вірусів, грибів, найпростіших**
- **Без розвитку резистентності**
- **Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями**
- **Легко змивається теплою водою з милом**
- **Зберігається при кімнатній температурі**

Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та ін.
Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група.
Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D03A G02. Виробник. ВАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС,
за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 23.08.2012.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Детальна інформація міститься в інструкції
для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

Диагностика и лечение острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии

Б.М. Тодуров

Медицина достигла колоссальных успехов в лечении одних заболеваний и достаточно медленно продвигается в решении других. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) до сих пор остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины и по-прежнему характеризуется очень высокими показателями смертности. О том, как диагностировать и правильно лечить это тяжелое и потенциально фатальное заболевание, участникам Международного конгресса по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl», проходившего 20-21 мая в г. Одессе, рассказал директор Киевского городского центра сердца, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров. Он возглавляет одну из ведущих кардиохирургических клиник страны, которая к тому же является республиканским центром по лечению массивной ТЭЛА и каждый год принимает около 100-120 таких больных.

В начале своего выступления докладчик отметил, что согласно современным представлениям ТЭЛА рассматривается не как отдельная нозология, а как одно из проявлений венозного тромбоэмболизма (ВТЭ), включающего также тромбоз глубоких вен (ТГВ). Обусловлено это тем, что ветви легочной артерии закупориваются не образовавшимся на месте тромбом, а принесенным из венозной системы тромбоэмболом. Так, в 80-90% случаев причиной ТЭЛА становится ТГВ нижних конечностей, реже – ТГВ верхних конечностей либо изолированный тромбоз в системе нижней полой вены. При этом путь миграции тромба достаточно прост: глубокие вены (чаще всего нижних конечностей) → нижняя полая вена → правое предсердие → правый желудочек → легочная артерия и ее ветви.

К факторам риска развития ВТЭ относятся онкологические заболевания, перенесенное хирургическое вмешательство или травма, прием пероральных контрацептивов, длительная иммобилизация, ожирение, сердечная недостаточность, любые воспалительные заболевания органов малого таза, патология свертывающей системы крови и др.

Профессор Б.М. Тодуров подчеркнул, что ТЭЛА является смертельно опасным, зачастую трудно диагностируемым и в то же время широко распространенным патологическим состоянием. Так, по данным B. Lindblad и соавт. (1991), частота развития ТЭЛА составляет приблизительно 70 случаев на 100 тысяч населения в год, а летальность при этой патологии достигает 20-28% (D.E. Lilienfield et al., 1990). В структуре госпитальной летальности на ТЭЛА приходится около 10% (A. Zaccaria et al., 1998). При этом статистика не очень утешительна даже в наиболее экономически развитых странах мира и их ведущих клиниках.

Одной из основных причин высокой летальности при ТЭЛА является ее поздняя диагностика. Приведенные цифры могут шокировать, но прижизненно диагностируется только 20-25% случаев ТЭЛА, причем не менее половины из них – в терминальном состоянии. Такая плачевная ситуация во многом обусловлена частым бессимптомным течением ТГВ. Так, приблизительно 80% случаев ТГВ являются клинически «немыми», поэтому ТЭЛА развивается без каких-либо предвестников. Второй причиной является очень быстрое, иногда молниеносное развитие массивной ТЭЛА, когда пациент очень быстро оказывается в критическом состоянии и ему просто не успевают помочь. И, наконец, третья причина заключается в том, что симптомы ТЭЛА являются не очень специфическими (одышка, тахипноэ, тахикардия), что часто приводит к задержке установления правильного диагноза.

! У всех пациентов с такими симптомами, как одышка, тахипноэ и тахикардия, особенно при наличии факторов риска ВТЭ, следует заподозрить наличие ТЭЛА.

Какие же методы диагностики необходимо использовать при подозрении на ТЭЛА? Всегда следует начинать с более простых и доступных методов, которые позволяют определиться с дальнейшей тактикой,– измерение газового состава крови и/или пульсоксиметрия, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Так, в пользу ТЭЛА будут свидетельствовать снижение насыщения крови кислородом, признаки перегрузки правого желудочка на ЭКГ, недостаточность трехстворчатого клапана и повышенное давление в правом желудочке и легочной артерии по данным ЭхоКГ. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей помогает выяснить источник эмболии для дальнейшего решения вопроса об установке кава-фильтра.

Демонстрируя результаты ЭхоКГ у больных ТЭЛА, профессор Б.М. Тодуров обратил внимание на один случай, когда тромбоэмбол был обнаружен в левом предсердии. Он напомнил, что у больного с ТГВ и ТЭЛА в ветвях легочной артерии может быть обнаружен не один тромбоэмбол. Иногда имеет место так называемая парадоксальная эмболизация, когда тромб, образовавшийся в венозной системе, попадает в левое предсердие через овальное окно. Овальное окно остается открытым примерно у 10% людей и обычно прикрыто заслонкой из-за более высокого давления в левом предсердии по сравнению с правым. Но при повышении давления в правых отделах сердца вследствие вызванной ТЭЛА легочной гипертензии овальное окно открывается, что дает возможность еще одному оторвавшемуся тромбу проникнуть в левое предсердие. И тогда эмболизация большого круга кровообращения может привести к развитию, в дополнение к ТЭЛА, еще и инфаркта миокарда, инсульта, инфаркта почки, кишечника и др. В клинике профессора Б.М. Тодурова наблюдалось несколько таких пациентов.

Возвращаясь к диагностическому алгоритму, лектор отметил, что повышение давления в легочной артерии >30 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ является показанием для проведения ангиопульмонографии.

! Ангиопульмонография – основной и наиболее достоверный на сегодня метод диагностики ТЭЛА. Компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением следует использовать только в тех клиниках, где нет возможностей для проведения ангиопульмонографии, так как при сопоставимой стоимости и лучевой нагрузке диагностическая ценность КТ ниже.

Так, разрешающая способность КТ позволяет выявлять тромбоэмболию только в долевых и сегментарных ветвях легочной артерии, тогда как ангиопульмонография обнаруживает тромбоэмболы диаметром до 1 мм. Бывают ситуации, когда при клинической картине массивной ТЭЛА на КТ ничего не обнаруживается, и причиной этого может быть как раз эмболизация не одной большой ветви, а множества мелких ветвей. Также при проведении ангиопульмонографии есть возможность осуществить измерение давления в легочной артерии прямым способом и, что особенно важно, в рамках одной процедуры сразу же установить кава-фильтр для профилактики рецидива ТЭЛА.

В центре, возглавляемом профессором Б.М. Тодуровым, положительные решения по постановке кава-фильтров принимаются в большинстве случаев массивной ТЭЛА с наличием у пациента ТГВ нижних конечностей. Исключением являются в основном только женщины фертильного возраста, поскольку во время беременности это устройство может вызывать пролежень на матке. В Киевском городском центре сердца было установлено уже более 1000 кава-фильтров и отмечено только 2 случая дислокации, один из которых, правда, закончился летальным исходом. В то же время риск рецидива ТЭЛА у пациентов, которым кава-фильтр не устанавливали, составлял примерно 30% со значительно более высокими показателями летальности (тоже около 30%). Таким образом, по мнению докладчика, соотношение рисков явно свидетельствует в пользу установки кава-фильтра. Его размещают на 2 см ниже почечных вен, что позволяет предотвратить нарушение оттока крови из почек в случае закупорки кава-фильтра.

! Основным методом лечения острой ТЭЛА является тромболитическая терапия.

Согласно инструкциям по применению тромболитики следует использовать в первые трое суток после тромбоза или тромбоэмболии, так как именно в этот промежуток времени они наиболее эффективны. Однако на практике применение современных тромболитиков дает хорошие результаты и в более поздние сроки. Так, в клинике профессора Б.М. Тодурова успешный тромболизис проводился даже через 20-30 дней после манифестации ТЭЛА.

Чаще всего в своей практике профессор отдает предпочтение тромболитику альтеплазе. Во-первых, это синтетический препарат, в то время как другой известный тромболитик – стрептокиназа – имеет биологическое происхождение и поэтому характеризуется высоким риском анафилактической реакции в случае повторного введения. Важно помнить об этом отличии, поскольку у части пациентов возникает необходимость в 2-3-кратном применении тромболитика. Во-вторых, альтеплаза характеризуется более низким риском геморрагических осложнений из-за более короткого периода полураспада.

Основными противопоказаниями к проведению тромболизиса являются: острое кровотечение, значительные нарушения свертывания крови, новообразования с повышенным риском кровотечения, подозрение на расслоение аорты, разрыв аневризмы, неконтролируемая артериальная гипертензия, ранний послеоперационный период, старческий возраст (более 80 лет).

По мнению докладчика, проведение тромболизиса после хирургического вмешательства возможно в том случае, если послеоперационная рана уже не кровоточит и прекратилось выделение кровянистого содержимого по дренажам, что обычно наблюдается на 6-7-е сутки после операции. В этом случае он выполняется с тщательным контролем показателей свертывающей системы крови.

В клинике профессора Б.М. Тодурова отмечено два случая, когда тромболизис был успешно проведен пациентам с массивной ТЭЛА и остановкой сердца одновременно с непрямым массажем сердца. Естественно, что в такой ситуации реанимационные мероприятия следует проводить очень осторожно, стараясь не повредить ребра. С другой стороны, докладчик признал, что реанимировать такого больного без тромболизиса вряд ли удастся.

После проведения тромболизиса обязательно на 3 дня назначают нефракционированный гепарин (под контролем активированного частичного тромбопластинового времени), а затем для длительной вторичной профилактики – варфарин (под контролем международного нормализованного отношения) или новые пероральные антикоагулянты.

! В случае наличия противопоказаний к применению тромболитиков или продолжительности заболевания более 20 дней пациентам с острой ТЭЛА показано хирургическое лечение – тромбоэмболэктомия.

Тромбоэмболэктомия выполняется в условиях остановки сердца и подключения искусственного кровообращения. Свежие тромбы удаляются через открытую легочную артерию механическим путем без каких-либо сложностей.

Особого подхода требуют пациенты с хронической ТЭЛА. Если изначальная эмболизация легочной артерии прошла незамеченной либо под видом инфаркт-пневмонии, тромб организуется и у пациента развивается хроническая легочная гипертензия. Она, в свою очередь, приводит к перегрузке правого желудочка с его дальнейшей гипертрофией и дилатацией фиброзного кольца трехстворчатого клапана, а также с развитием венозного застоя в большом круге кровообращения. Это еще больше усиливает тромбообразование. В итоге новые тромбоэмболы вызывают окклюзию все большего количества ветвей легочной артерии, что замыкает порочный круг. Рано или поздно пациент госпитализируется в связи со значительным ухудшением состояния.

Лектор отметил, что при острой ТЭЛА давление в легочной артерии в большинстве случаев не превышает 50 мм рт. ст., поскольку неизмененный правый желудочек не способен поддерживать более высокое давление. В свою очередь, при хронической ТЭЛА, когда происходит постепенная адаптация правого желудочка к возрастающей нагрузке (увеличению сопротивления в системе легочной артерии по мере добавления мелких тромбов в ее ветвях), давление, развиваемое правым желудочком, может достигать 120-140 мм рт. ст.

! В связи с тем что старые тромбы уже организованы, тромболизис у пациентов с хронической ТЭЛА не эффективен. В то же время выполнение пациентам с хронической ТЭЛА и выраженной легочной гипертензией только тромбэндартерэктомии из легочной артерии не позволяет устранить венозный застой, поэтому эта операция должна обязательно сопровождаться пластикой трехстворчатого клапана, недостаточность которого в данном случае носит органический характер (дилатация фиброзного кольца).

Пластику трехстворчатого клапана выполняют обычно опорными кольцами, по «клеверной» методике. Без ее проведения венозный застой и повышенное тромбообразование будут сохраняться даже несмотря на применение антикоагулянтов.

Тромбэндартерэктомию при хронической ТЭЛА необходимо выполнять не только при условии гипотермии (иногда до 14 °С) и искусственного кровообращения, но и зачастую с полной остановкой кровообращения или минимальной перфузией в малом кругу. В противном случае даже небольшое повреждение стенки легочной артерии или ее ветвей во время удаления тромба может привести к массивному и неконтролируемому кровотечению, поскольку кровь во время искусственного кровообращения гепаринизирована.

Больным с длительно существующим супрасистемным давлением в легочной артерии на фоне хронической ТЭЛА тромбэктомию выполнять нельзя из-за склерозирования сосудов, в таких случаях показана только трансплантация комплекса «сердце-легкие».

Подготовила ***Наталья Мищенко***

MEDA

Дона®

Глюкозамина сульфат

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями[1]

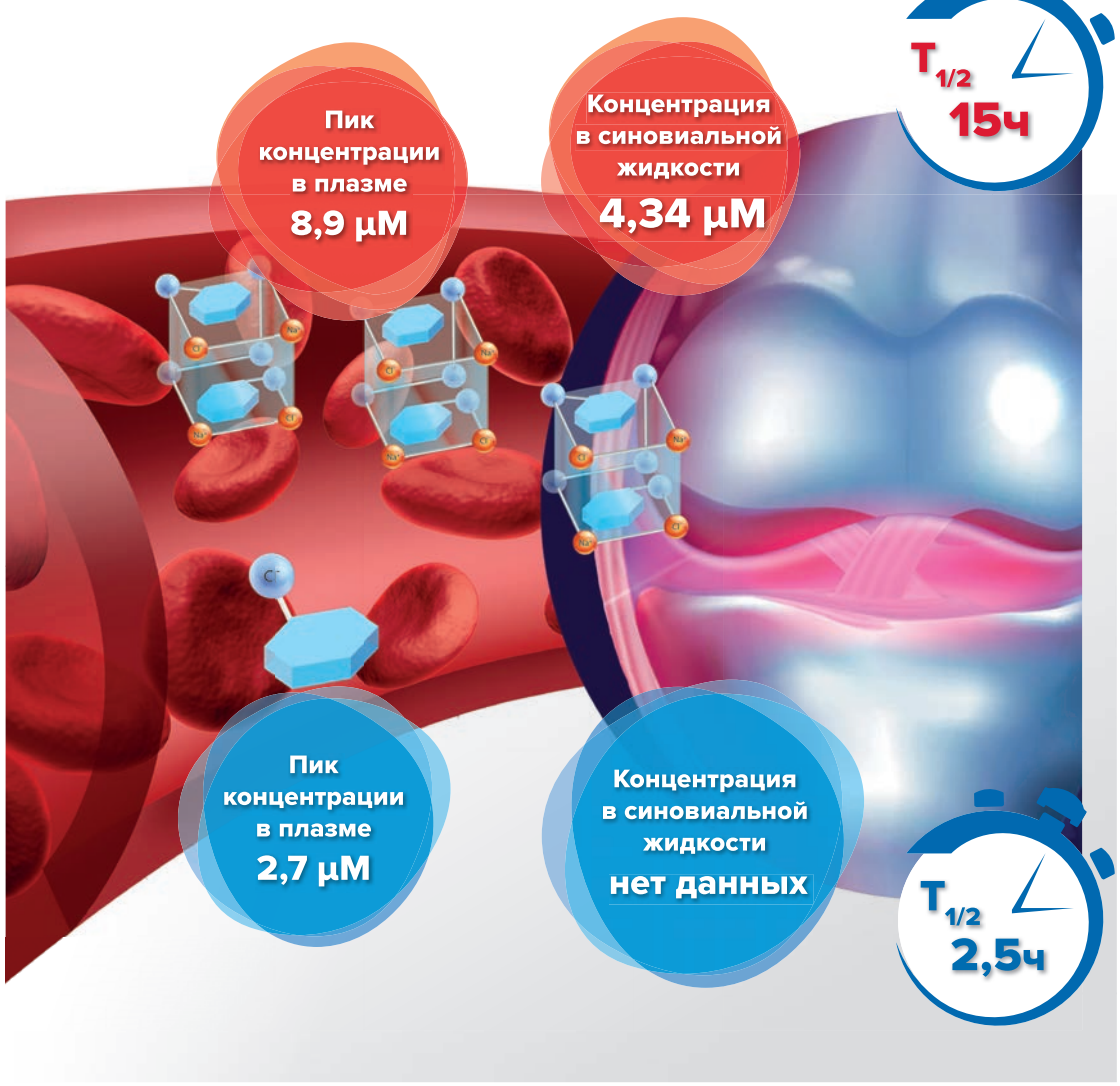
Дона –
патентированный кристаллический глюкозамина сульфат (пКГС),
стабильное соединение[2]

1500 мг

Глюкозамина сульфат
нестабильное соединение

Глюкозамина гидрохлорид[3]

1500 мг



Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)
Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – ≥ 1/10, часто – від ≥ 1/100 до ≤ 1/10, нечасто – від ≥ 1/1000 до ≤ 1/100, рідко – від ≥ 1/10000 до ≤ 1/1000, дуже рідко – ≤ 1/10000, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з доступних даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** 3 роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у неушкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія.
Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Литература. 1. Roman-Blas J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

Меда Фармасьютикалз Свитселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в 2014 году опубликовало рекомендации по лечению остеоартроза (ОА) коленного сустава, в которых определило приоритетность различных терапевтических вмешательств. Для это была проанализирована их эффективность с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функции сустава, сокращения риска нежелательных явлений, болезнь-модифицирующего действия, фармакоэкономики. Появление новых данных, в том числе полученных в условиях реальной клинической практики, стало основанием для обновления рекомендаций. Они были опубликованы онлайн в декабре прошлого года и в журнале Seminars in Arthritis and Rheumatism в феврале текущего года. С положениями этого клинического руководства и алгоритмом лечения, предложенным экспертами ESCEO (рис.), предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Остеоартроз представляет собой прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, которое вызывает боль и ограничение функции, приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни и является значительным социально-экономическим бременем.

Коленный сустав – наиболее частая локализация ОА. Симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди людей в возрасте старше 50 лет. Им страдают более 250 миллионов человек во всем мире. В связи с постарением населения ожидается, что к 2020 году ОА станет четвертой по значимости причиной инвалидности.

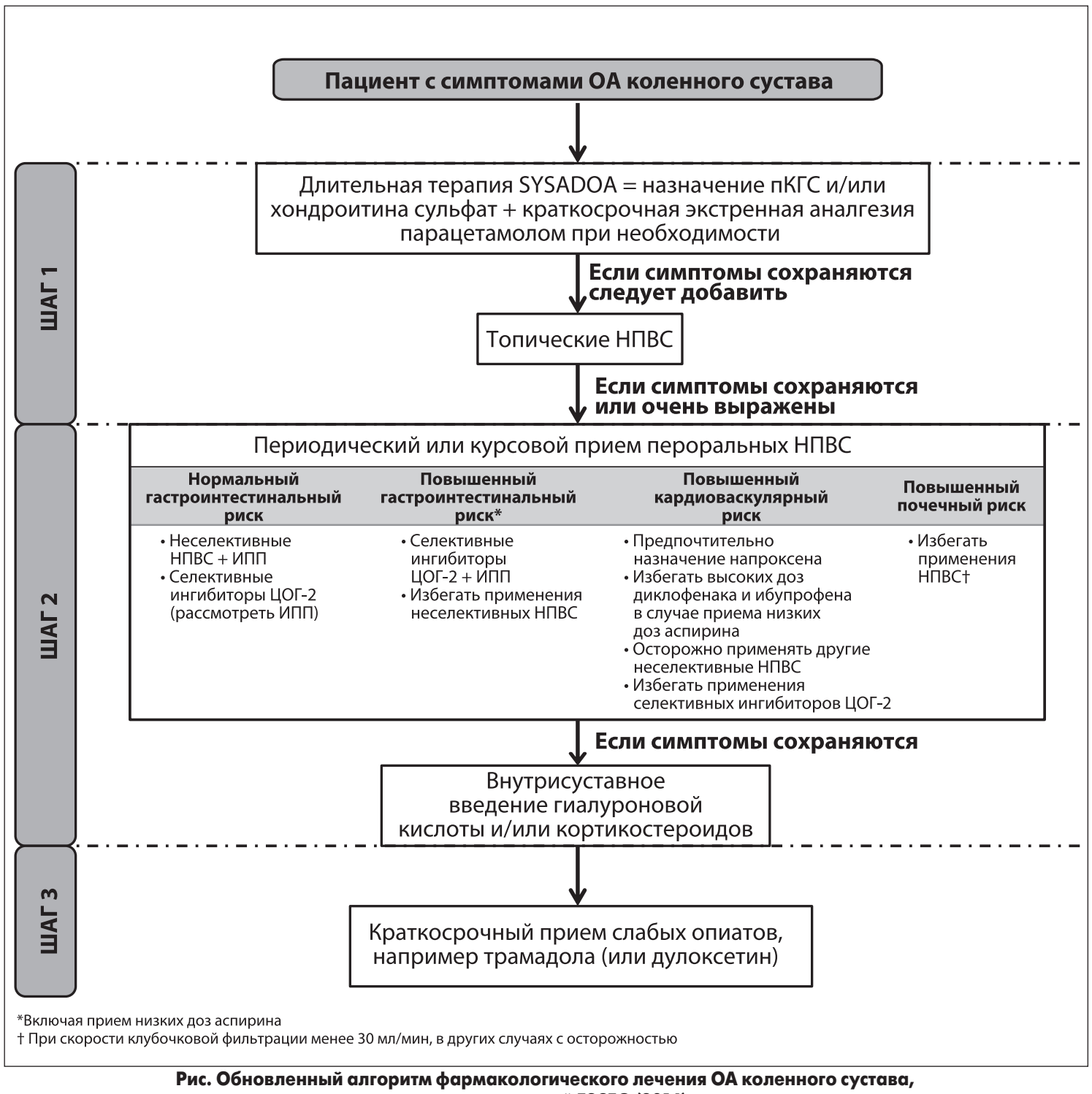
Целями лечения ОА являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, что может, в свою очередь, уменьшить негативное влияние ОА на мобильность и качество жизни пациента, привести к сокращению потребности в аналгезии и эндопротезировании суставов в долгосрочной перспективе с соответствующим сокращением использования ресурсов здравоохранения.

Шаг 1: Стартовое фармакологическое лечение

Парацетамол

Парацетамол часто рекомендуют в качестве препарата первой линии для экстренной аналгезии, несмотря на то что его влияние на выраженность симптомов ОА незначительное. Так, величина обезболивающего эффекта парацетамола при ОА коленного сустава составляет 0,14 (95% ДИ 0,05-0,22), а влияние на скованность и нарушения функции вовсе отсутствует.

Широкое применение парацетамола, особенно на уровне первичного звена здравоохранения, в значительной степени обусловлено его предполагаемой безопасностью и низкой стоимостью. Однако в последнее время актуализировались опасения по поводу его безопасности при рутинном длительном использовании. Накапливаются доказательства повышенного риска развития нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также тяжелого поражения печени при применении высоких суточных доз этого препарата. Установлено, что лечение высокими дозами парацетамола (более 3 г/сут) ассоциируется с более высоким риском госпитализации в связи с формированием язвенного дефекта, перфорацией или кровотечением из ЖКТ по сравнению с меньшими суточными дозами (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03-1,40). Существуют также доказательства нарушения функции почек у женщин после долгосрочного приема высоких доз парацетамола (более 3 г/сут) (ОР 2,04; 95% ДИ 1,28-3,24) со снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 30 мл/мин, а также повышения риска артериальной гипертензии у мужчин (ОР 1,34; 95% ДИ 1,00-1,79) и женщин (2,00; 95% ДИ 1,52-2,62).



*Включая прием низких доз аспирина
† При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, в других случаях с осторожностью

Рис. Обновленный алгоритм фармакологического лечения ОА коленного сустава, рекомендованный ESCEO (2016)

Согласно выводам экспертов ESCEO на уровне первичной медицинской помощи парацетамол по-прежнему может быть использован для лечения боли при легком или умеренном ОА в дозе до 3 г/сут. Если он оказывается неэффективным или недостаточно эффективным, врач должен рассмотреть вопрос о прекращении такого лечения с назначением других препаратов или же о добавлении других видов терапии.

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартроза (SYSADOAs)

В качестве предпочтительного подхода к лечению ОА коленного сустава на шаге 1 эксперты ESCEO рекомендуют постоянную терапию препаратами группы SYSADOAs с добавлением парацетамола для краткосрочного купирования боли по мере необходимости (рис.).

Среди SYSADOAs наибольшей доказательной базой обладают лекарственные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. В качестве потенциальных методов лечения ОА были предложены также другие SYSADOAs, в том числе диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, фрагменты коллагена, экстракты растений. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что диацереин может влиять на нарушенный метаболизм в суставной ткани при ОА. Клинические исследования указывают на то, что диацереин, возможно, обладает структурно-модифицирующим

Продолжение на стр. 22.

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 21.

эффектом при ОА тазобедренного сустава, однако для его подтверждения требуются дальнейшие исследования, особенно при ОА коленного сустава, по которому данные отсутствуют. Доказательства доклинического или клинического эффекта других предполагаемых SYSADOAs весьма ограничены.

Глюкозамина сульфат. В большом количестве исследований изучена эффективность глюкозамина сульфата в купировании симптомов ОА и его потенциальные болезнь-модифицирующие эффекты, опосредованные замедлением структурных изменений сустава. На фармацевтическом рынке глюкозамин представлен в виде сульфата и гидрохлорида, а также в качестве рецептурных, безрецептурных препаратов и диетических добавок. Однако при тщательном изучении доказательной базы становится очевидным, что только патентованный кристаллический глюкозамина сульфат (пКГС) компании Rottapharm доказал эффективность в лечении ОА.

Авторы кокрановского обзора рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) пришли к выводу, что «только те исследования, в которых оценивали препарат компании Rottapharm, показали, что глюкозамин превосходит плацебо в лечении боли и функциональных нарушений». При включении в метаанализ всех исследований с адекватным сокрытием (с любыми препаратами глюкозамина) не удалось показать преимуществ терапии в отношении уменьшения боли (стандартизированная средняя разница (SMD) составила –0,16; 95% ДИ от –0,36 до 0,04). Подобный результат, то есть отсутствие достоверного эффекта в отношении боли, был получен при включении в анализ только тех РКИ, в которых использовали любые препараты глюкозамина за исключением пКГС (SMD = –0,05; 95% ДИ от –0,15 до 0,05). Но когда были отдельно проанализированы исследования с использованием запатентованного препарата компании Rottapharm, глюкозамина сульфат оказался эффективнее плацебо не только в отношении выраженности боли (SMD = –1,11; 95% ДИ от –1,66 до –0,57), но и улучшения функции, которую оценивали по индексу Лекена (SMD = –0,47; 95% ДИ от –0,82 до –0,12), хотя и с высокой гетерогенностью между испытаниями (I^2 = 92%).

Для преодоления проблемы гетерогенности можно рассмотреть результаты только трех ключевых исследований с пКГС, которые были оценены как имеющие самое высокое качество (оценка по шкале Jadad = 5) и низкий риск систематической ошибки. Эти исследования оценивали эффективность пКГС по влиянию на симптомы и функциональные исходы при ОА с длительностью наблюдения от 6 месяцев до 3 лет. Независимый метаанализ этих исследований показал величину эффекта препарата в отношении боли 0,27 (95% ДИ 0,12-0,43) без гетерогенности исследований. И хотя размер эффекта пКГС был умеренным, он превосходит таковой парацетамола (0,14), что подтверждается результатами прямого сравнительного исследования, и сопоставим с показателем нестероидных противовоспалительных средств (0,32; 95% ДИ 0,24-0,39). Кроме того, было продемонстрировано достоверное положительное влияние пКГС на функцию сустава с величиной эффекта 0,33 (95% ДИ 0,17-0,48) для индекса WOMAC и 0,38 (95% ДИ 0,18-0,57) для индекса Лекена.

В долгосрочных исследованиях показаны отдаленные преимущества длительного применения пКГС, в частности существенное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо через 3 года лечения. Сужение суставной щели по данным рентгенографии более чем на 0,5 мм за 2-3 года считается надежным суррогатным маркером потребности в тотальном эндопротезировании сустава в будущем. В то же время в двух ключевых 3-летних исследованиях доля таких пациентов достоверно сокращалась при применении пКГС. Долгосрочный болезнь-модифицирующий эффект пКГС подтвержден и результатами последующего наблюдения за пациентами, принимавшими участие в этих исследованиях. Лечение пКГС как минимум в течение 12 месяцев достоверно уменьшало потребность в тотальном эндопротезировании (p=0,026); в течение 5 лет последующего наблюдения операцию перенесли в два раза больше пациентов в группе плацебо по сравнению с группой пКГС (ОР 0,43; 95% ДИ 0,20-0,92).

Фармакоэкономические преимущества терапии пКГС продемонстрированы в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. Они показали снижение потребности в применении нестероидных противовоспалительных средств на 36-50% и сокращение использования ресурсов системы здравоохранения, в том числе за счет уменьшения количества посещений врачей и обследований. Кроме того, фармакоэкономический анализ результатов 6-месячного исследования с использованием инкрементного коэффициента эффективности затрат (ICER) показал, что пКГС является экономически эффективной терапией по сравнению с парацетамолом и плацебо у пациентов с первичным ОА коленного сустава.

Экспертная группа ESCEO выступает за разграничение пКГС и других препаратов глюкозамина в качестве препаратов первой линии для средне- и долгосрочного контроля симптомов ОА коленного сустава (рис.). Только пКГС для применения один раз в сутки (1500 мг) признан препаратом с высокой биодоступностью и явной клинической эффективностью, доказанной в контролируемых испытаниях и исследованиях в условиях реальной клинической практики с участием пациентов с ОА коленного сустава.

Хондроитин сульфат и комбинации SYSADOAs. Исследования с использованием лекарственных препаратов хондроитина сульфата показали, что они могут обеспечить сопоставимые результаты в отношении замедления структурных изменений суставов у больных с легким и умеренным ОА. Величина эффекта хондроитина сульфата в отношении боли варьирует. Более поздние исследования и систематические обзоры показывают, что лекарственные препараты хондроитина сульфата могут оказывать клинически значимое влияние на структурные изменения сустава, а их эффективность в отношении симптомов заболевания может быть сопоставима с глюкозамина сульфатом.

Глюкозамин и хондроитина сульфат часто используются в комбинации в виде пищевых добавок, что поднимает вопрос о наличии дополнительных преимуществ у такой комбинации. Однако в настоящее время нет исследований, в которых бы оценивали лекарственные препараты, включающие хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, в сравнении с монотерапией этими препаратами, другими препаратами сравнения или плацебо. Хотя в исследовании GAIT глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат отдельно или в комбинации достоверно не уменьшали выраженность боли в общей группе пациентов с ОА коленного сустава, отмечена положительная тенденция симптоматического эффекта в подгруппе пациентов с умеренной и интенсивной болью в коленном суставе. Кроме того, есть данные о том, что по эффективности комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида не уступала целекоксибу, хотя они были получены в отсутствие плацебо-контроля. Поскольку в ряде исследований глюкозамина гидрохлорид при ОА демонстрирует симптоматический и структурно-модифицирующий эффект, эквивалентный плацебо, а комбинация с хондроитина сульфатом уменьшает биодоступность глюкозамина на 50-75%, любые преимущества комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку они могут быть обусловлены в основном хондроитина сульфатом.

Доказательства болезнь-модифицирующего эффекта комбинации глюкозамина сульфата (1500 мг) и хондроитина сульфата (800 мг) для приема один раз в сутки были получены в недавнем исследовании, в котором такое лечение в течение 2 лет обеспечило достоверное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо (средняя разница 0,1 мм; 95% ДИ 0,002-0,20 мм; p=0,046). Другое исследование с участниками когорты OAI (Osteoarthritis Initiative cohort) обнаружило снижение потери объема хрящевой ткани при применении в течение 2 лет диетической добавки, содержащей глюкозамин и хондроитина сульфат. Эти данные коррелируют с полученными ранее и более вескими доказательствами болезнь-модифицирующего эффекта пКГС в монотерапии либо препарата хондроитина сульфата в монотерапии.

Таким образом, нет надежных доказательств того, что комбинации глюкозамина (включая глюкозамина гидрохлорид) и хондроитина имеют преимущества перед монотерапией препаратами этого класса.

С другой стороны, пКГС и хондроитина сульфат рассматриваются как безопасные лекарственные средства с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо, и оба показали долгосрочный симптом-модифицирующий эффект, защиту суставного хряща и замедление прогрессирования заболевания. Поэтому представляется целесообразным проведение плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности комбинации этих двух лекарственных препаратов.

Топические НПВС

Топические нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут быть добавлены в схему лечения, если у пациента сохраняются симптомы на фоне адекватной базисной терапии препаратами SYSADOAs (с доказанной эффективностью) и применением парацетамола в качестве экстренной аналгезии.

Эффективность топических НПВС при ОА коленного сустава была изучена в ряде РКИ и метаанализов. Прямые сравнительные испытания показывают, что топические НПВС столь же эффективны, как пероральные НПВС, но с более низким риском развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, хотя и с некоторым повышением частоты легких кожных реакций. Обобщенный размер эффекта в отношении облегчения боли при наружном применении НПВС оценен в 0,44 (95% ДИ 0,27-0,62), хотя имеется значительная гетерогенность между показателями разных препаратов (I^2=69%). Для топического диклофенака количество пациентов, которых необходимо пролечить для уменьшения выраженности боли не менее чем на 50% в течение 8-12 недель (NNT), составляет 6 для раствора и 11 для гелевой формы. В то же время недавние исследования топического кетопрофена не смогли продемонстрировать преимуществ лечения по сравнению с плацебо.

Хорошее проникновение через кожу и накопление действующего вещества в тканях-мишенях являются важными факторами, определяющими эффективность топических НПВС, в то время как низкий уровень в плазме крови позволяет свести к минимуму системные нежелательные явления и улучшить переносимость препарата. Биодоступность разных форм НПВС для местного применения варьирует. Самый высокий показатель (21%) демонстрирует этофенамат, концентрация которого в воспаленных тканях-мишенях в 10 раз превышает таковую в плазме. Топические препараты диклофенака также показали способность накапливаться в синовиальной ткани.

В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, топические НПВС продемонстрировали эквивалентное пероральным НПВС влияние на выраженность боли в коленном суставе в течение года лечения при меньшем количестве нежелательных явлений. Кроме того, использование топических НПВС при воспалительных ревматических заболеваниях приводило к снижению на 40% потребности

в сопутствующих пероральных НПВС с соответствующим сокращением частоты гастроинтестинальных побочных эффектов. Опрос пациентов показал, что 75% из них предпочтут топические НПВС пероральным.

Из соображений безопасности топические НПВС могут быть использованы в предпочтении к пероральным из-за их более низкой системной абсорбции и, как следствие, лучшей переносимости. Особенно это касается пациентов с ОА в возрасте 75 лет или старше, лиц с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых или почечных побочных эффектов.

Шаг 2: Расширенное фармакологическое лечение

Если вмешательства, предусмотренные шагом 1, показывают недостаточную эффективность, то есть у пациента сохраняются симптомы ОА, в частности умеренная или интенсивная боль, следует рассмотреть более расширенную схему терапии.

Пероральные НПВС

Пероральные НПВС традиционно играют ведущую роль в фармакологическом лечении ОА. Они оказывают умеренное воздействие на выраженность боли с величиной эффекта от 0,29 (95% ДИ 0,22-0,35), что больше, чем у парацетамола (0,14). Пероральные НПВС продемонстрировали большую эффективность по сравнению с парацетамолом у пациентов с более серьезными проявлениями ОА, вследствие чего именно этим препаратам большинство таких больных отдают предпочтение. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), частично селективные и неселективные НПВС одинаково эффективны в купировании боли. Однако в последние годы целесообразность широкого применения НПВС при ОА была поставлена под сомнение в связи с данными о повышении частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Пероральные НПВС ассоциируются с 3-5-кратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе перфорации пептической язвы, обструкции и кровотечения. Однако существуют значительные различия по частоте гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых нежелательных явлений у отдельных НПВС. Высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в случае индометацина снижался примерно на треть при использовании ацеметацина – пролекарства, которое менее активно в отношении ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка. Целекоксиб и ибупрофен ассоциируются с низкой частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими НПВС, а у мелоксикама такой риск в 10 раз ниже, чем у других препаратов класса. Использование гастропротекторных средств, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), может снизить риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВС на 50-60%. И хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшей частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВС, их применение все же связано с достоверным повышением риска по сравнению с плацебо.

Экспертная группа ESCEO рекомендует пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском назначать либо неселективные НПВС с/без ИПП, либо селективные ингибиторы ЦОГ-2 на усмотрение клинициста (рис.).

Выбор конкретного НПВС зависит от индивидуальных особенностей пациента и истории болезни. Эксперты ESCEO рекомендуют перед назначением лечения оценивать пациентов на предмет наличия факторов риска и соотношение польза-риск. Повышению риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ способствуют такие факторы, как пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе, сопутствующее лечение кортикостероидами, аспирином или антикоагулянтами.

У пациентов с высоким гастроинтестинальным риском, в том числе у лиц, получающих низкие дозы аспирина, следует избегать назначения неселективных НПВС и отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 в комбинации с ИПП.

Предпочтения пациентов также являются важным критерием выбора, например, относительно режима дозирования (один раз в день или чаще).

Осталось мало сомнений в том, что все пероральные НПВС, селективные и неселективные, увеличивают риск серьезных сердечно-сосудистых событий, поэтому их следует избегать у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Ибупрофен не следует применять одновременно с низкими дозами аспирина в связи с клинически значимым фармакологическим взаимодействием. Исключением является напроксен, который характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых событий, вероятно из-за устойчивого подавления агрегации тромбоцитов. Напроксен может быть препаратом выбора у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и потребностью в назначении НПВС.

У пациентов с повышенным риском почечных нежелательных явлений, например с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин, экспертная группа ESCEO рекомендует избегать применения пероральных НПВС.

Экспертная группа ESCEO из соображений безопасности и в связи с отсутствием долгосрочных исследований рекомендует использовать пероральные НПВС эпизодически или курсами, но не постоянно, в минимальной эффективной дозе и в течение как можно более короткого времени, необходимого для достижения контроля симптомов.

При недостаточной эффективности эксперты ESCEO не рекомендуют использовать комбинацию НПВС из-за того, что дополнительные преимущества такой терапии не доказаны, но в то же время повышается риск развития нежелательных явлений и стоимости лечения. Некоторые преимущества может обеспечить перевод пациента на другой НПВС, однако рабочая группа ESCEO не рекомендует проводить несколько последовательных курсов приема разных НПВС прежде, чем рассматривать другие варианты лечения.

В случае противопоказаний к НПВС или при сохранении симптомов, несмотря на их использование, следует рассмотреть применение внутрисуставных препаратов (рис.).

Гиалуроновая кислота

Вискосапплементарная терапия, заключающаяся во внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты (ГК), является эффективным средством для лечения ОА коленного сустава с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функции сустава и общей оценки эффективности лечения пациентами. Недавний метаанализ показал наличие надежных доказательств эффективности ГК с высоким показателем величины эффекта (0,63) по сравнению с пероральным плацебо. Среди всех методов лечения ОА внутрисуставное введение ГК наиболее эффективно в отношении уменьшения выраженности боли.

Важно отметить, что само по себе интраартикулярное введение жидкости демонстрирует значимую величину эффекта (0,29) по сравнению с пероральным плацебо, вероятно, за счет уменьшения раздражающего действия на ноцицепторы. Что еще более важно, аспирация некоторого количества синовиальной жидкости перед инъекцией гиалуроновой кислоты может оказывать самостоятельное умеренное противовоспалительное действие за счет удаления воспалительных цитокинов, болевых модулирующих нейропептидов и других медиаторов. Но несмотря на все это, интраартикулярное введение ГК показало достоверную эффективность в уменьшении боли через 3 мес по сравнению с внутрисуставным плацебо с размером эффекта 0,34 (95% ДИ 0,26-0,42).

В ходе исследований, непосредственно сравнивавших внутрисуставное введение ГК с продолжительной пероральной терапией НПВС, величина эффекта ГК существенно не отличалась от таковой НПВС в течение 12 недель. При этом ГК продемонстрировала более высокий профиль безопасности; наиболее распространенным побочным эффектом ГК являлась боль в месте инъекции по сравнению с более частыми гастроинтестинальными нежелательными явлениями при терапии НПВС. В связи с этим, внутрисуставное введение ГК может быть хорошей альтернативой НПВС при ОА коленного сустава, особенно у пациентов пожилого возраста или у лиц с высоким риском НПВС-индуцированных нежелательных явлений.

ГК не является быстродействующим средством, ее эффект обычно отмечается к 4-й неделе, достигает пика к 8-й неделе и сохраняется до 6 месяцев. Для сравнения, внутрисуставное введение кортикостероидов обеспечивает большее облегчение боли в краткосрочной перспективе (до 4 нед), в то время как через 8 нед ГК демонстрирует более выраженный и длительный эффект.

Доказательства долгосрочной эффективности внутрисуставного введения ГК в условиях реальной клинической практики получены в исследовании с участием более 300 пациентов с ОА коленного сустава, которые получали 4 курса по 5 еженедельных инъекций ГК. Через 40 месяцев (12 месяцев после последнего курса лечения) отмечена достоверно более высокая эффективность лечения в группе ГК по сравнению с плацебо в соответствии с критериями OARSI-2004 (количество пациентов, ответивших на терапию, составило 80,5% vs 65,8%; p=0,004). Следует отметить, что количество пациентов, ответивших на лечение ГК, увеличилось постепенно после каждого курса терапии, в то время как ответ на плацебо оставался практически неизменным. В других наблюдательных исследованиях внутривенное применение ГК при ОА коленного сустава было высокоэффективным в плане уменьшения выраженности боли в покое и при ходьбе с продолжительностью контроля симптомов до 6 месяцев, а также сокращением сопутствующего использования обезболивающих препаратов на 30-50%. Сообщается о низкой частоте нежелательных явлений ГК, которые в основном сводились к легким или умеренным местным реакциям в виде транзиторной болезненности и отека. Также показано, что внутрисуставное введение ГК отсрочивает необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава примерно на 2 года.

Большинство прямых сравнительных клинических исследований до сих пор не обнаружили различий по симптоматической эффективности между препаратами ГК разной молекулярной массы. В одном сравнительном исследовании ГК со средней молекулярной массой была достоверно эффективнее ГК с низкой молекулярной массой в отношении уменьшения выраженности боли через 6 месяцев (p=0,021). Высокомолекулярные препараты перекрестносшитой ГК (гиланы) имеют сравнимую с ГК средней молекулярной массы эффективность, но связаны с повышением риска несептических постинъекционных артритов. Гиланы в два раза чаще вызывают местные побочные реакции (ОР=1,91; 95% ДИ 1,04-3,49; I^2=28%) и воспаление (ОР=2,04; 95% ДИ 1,18-3,53; I^2=0%) по сравнению с ГК средней или низкой молекулярной массы.

Хотя точный механизм действия экзогенной ГК неизвестен, предполагается, что ее эффект реализуется в 2 этапа – механический и фармакологический. Инъекция высококонцентрированного раствора ГК восстанавливает вязкость синовиальной жидкости и улучшает скольжение суставных поверхностей. Кроме того, она может индуцировать биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса, что уменьшает потерю протеогликанов хрящом и апоптоз хондроцитов. Степень стимуляции эндогенного синтеза ГК синовиальными фибробластами зависит от концентрации и молекулярной массы вводимой внутрисуставно ГК, которая соединяется с рецепторами указанных клеток. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК наблюдается при применении препаратов ГК средней молекулярной массы, так как предполагается, что соединению высокомолекулярной ГК с рецепторами мешают пространственные размеры молекул, а низкомолекулярная ГК слабо связывается с рецепторами. Восстановление суставного гомеостаза, опосредованное индукцией эндогенного синтеза ГК, продолжается еще долго после исчезновения экзогенной ГК из синовиальной жидкости.

Продолжение на стр. 24.

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 21.

Дальнейшие исследования помогут идентифицировать подгруппы пациентов с ОА, которые смогут получить наибольшую выгоду от внутрисуставного введения ГК, а пока экспертная группа ESCEO рекомендует использовать ГК у пациентов с ОА коленного сустава легкой или умеренной степени тяжести, а также у лиц с более тяжелым заболеванием, которым противопоказано проведение тотального эндопротезирования коленного сустава или которые хотят отсрочить операцию.

Препараты ГК для интраартикулярного применения следует использовать при ОА коленного сустава только при отсутствии признаков острого воспаления. При их наличии первой линией терапии является внутрисуставное введение кортикостероидов. Одновременное интраартикулярное введение ГК и кортикостероидов не рекомендовано из-за возможных взаимодействий между ними, пока не будет доказана их фармацевтическая совместимость.

Хотя эффективность внутрисуставного введения ГК сравнима с НПВС, эти препараты позиционируются в алгоритме как следующий этап лечения (когда НПВС противопоказаны или недостаточно эффективны), поскольку интраартикулярная инъекция должна выполняться квалифицированным обученным специалистом (ревматологом или ортопедом).

Тем не менее ГК для внутрисуставного введения является эффективным и безопасным методом долгосрочной терапии ОА коленного сустава и может быть экономически эффективной, что предстоит изучить в дальнейших исследованиях.

Шаг 3: Терапия резерва

При тяжелых симптомах может понадобиться краткосрочное применение слабых опиоидов. Следует помнить, что в целом опиаты ассоциируются со значительной частотой нежелательных явлений. В частности, обычные наркотические анальгетики могут вызывать угнетение дыхания и зависимость. В то же время слабые опиаты, такие как трамадол, обеспечивают хорошее обезболивание с улучшенным профилем безопасности.

Антидепрессанты, в том числе дулоксетин, также используют при хронических болевых синдромах. Они обладают центральным механизмом действия, влияя на болевые нейромедиаторы (серотонин и норадреналин). Доказательства эффективности антидепрессантов при ОА ограничены, а частота нежелательных явлений достаточно высока.

Трамадол и дулоксетин не следует использовать в комбинации в связи с пересекающимися механизмами действия (на центральные болевые нейротрансмиттеры).

Трамадол

Трамадол является синтетическим опиоидным агонистом с центральным механизмом действия. Он реализует свое действие не только как слабый опиоид, но и за счет ненаркотических механизмов. Краткосрочные курсы лечения трамадолом продемонстрировали достоверное уменьшение выраженности боли и скованности, улучшение функции суставов, самочувствия и общей оценки лечения пациентами в сравнении с плацебо.

Трамадол редко вызывает угнетение дыхания и зависимость, характерные для обычных опиатов. Кроме того, использование трамадола не ассоциируется с повышением риска гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений, характерных для НПВС. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом трамадола, являются тошнота и головная боль, которые иногда могут требовать прекращения лечения либо быть причиной недостаточного обезболивания. Использование лекарственных форм трамадола с замедленным высвобождением может улучшить переносимость и уменьшить частоту нежелательных явлений. Кроме того, пролонгированные формы способствуют более длительному поддержанию терапевтической концентрации препарата в плазме крови без существенных пиков, характерных для обычных форм трамадола. Риск возникновения нежелательных явлений может быть дополнительно снижен посредством медленного титрования дозы трамадола длительного высвобождения (50 до 100 мг в сутки в течение 7 дней). Такая тактика характеризуется и снижением частоты досрочного прекращения приема препарата.

Таким образом, по мнению экспертов ESCEO, кратковременное применение трамадола может быть рассмотрено у пациентов с ОА с очень выраженными симптомами. Лекарственные формы трамадола с замедленным высвобождением и медленное титрование дозы способствуют улучшению переносимости и сокращению риска развития нежелательных явлений.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Источник: O. Bruyere, C. Cooper, J.-P. Pelletier et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting.
Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb; 45(4 Suppl): S3-S11.

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей. Препарат має протипоказання до застосування. Діюча речовина: 1г. мазі містить хондроїтину сульфат 0,05 г. 1 таблетка містить хондроїтину сульфат 0,25 г. Виробник АТ "Нижфарм". Р.П. № UA/6334/01/01 від 28.04.2012 (мазь), Р.П. № UA/6334/02/01 від 05.03.2014 (мазь), Р.П. № UA/6334/03/01 від 30.05.2014 (таблетки), МОЗ України.

І.М. Зазірний, д.мед.н., професор, Центр ортопедії, травматології та спортивної медицини Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, м. Київ

Лікування переломів проксимального відділу стегнової кістки згідно з даними національних реєстрів

І.М. Зазірний

Кількість переломів проксимального відділу стегнової кістки зростає швидкими темпами. Так, згідно з прогностичними даними данського національного реєстру 2015 року кількість хворих з переломами проксимального відділу стегнової кістки зросте в 2,5 раза за період 2010-2040 рр., а також значно зросте кількість потерпілих у вікових групах >60, 70 та особливо >80 та 90 років. Згідно з даними цього ж реєстру частота випадків зросла з 2 на 1000 осіб в 1950 році до 10 на 1000 осіб в 2005 році (рис. 1) (T. Nymark, 2008).

В Норвегії в 2006 році на 100 тис. населення кількість переломів проксимального відділу стегнової кістки становила 2800 у чоловіків та 3800 у жінок. З 13 250 випадків переломів проксимального відділу стегнової кістки 7503 випадки становив перелом шийки (рис. 2) (J. Gjertsen, 2009).

Відтермінування операції понад 48 годин призводить до зростання смертності хворих переломами проксимального відділу стегнової кістки на 30-40% (T. Shiga et al., 2008). Це обумовило розвиток правила «швидкого руху» хворого в стаціонарі – переважна кількість пацієнтів має бути прооперована протягом перших 24 годин (M. Eriksson et al., 2012).

Прийнятними причинами відкласти оперативне втручання є:

- анемія (показник гемоглобіну <85 г/л);
- дегідратація, гостра уремія, олігурія;
- тяжкий електролітний дисбаланс (Na <115 чи >150, K <2,6 чи >6,0 ммоль/л);
- некомпенсований цукровий діабет;
- декомпенсована серцева недостатність;
- аритмія, що може бути скоригована.

Неприйнятними причинами відкласти оперативне втручання є:

– додаткова медична оцінка («Поспостерігаємо»);
– шуми в ділянці серця;
– непотрібні додаткові обстеження (ехокардіографія);
– незначні електролітні порушення;
– високе міжнародне нормалізоване відношення (прийом варфарину);
– прийом аспірину чи клопідогрелю;
– гострий грудний синдром;
– гострий інфаркт міокарда чи інсульт;
– високий рівень тропоніну Т.

«Чим слабкіший хворий, тим він більш небезпечний для операції» – так писав англійський дослідник Мартін Паркер (2012).

В Норвегії, Швеції, Великій Британії та Північній Ірландії дотримуються наступного алгоритму лікування хворих з переломами проксимального відділу стегнової кістки.

Якщо хворий молодше 60 років, йому показано виконати остеосинтез, якщо пацієнт старше 60 років – ендопротезування кульшового суглоба. За наявності нормального функціонального та розумового статусу хворим рекомендується виконувати тотальне ендопротезування, за наявності функціональних та розумових розладів – однополюсне ендопротезування.

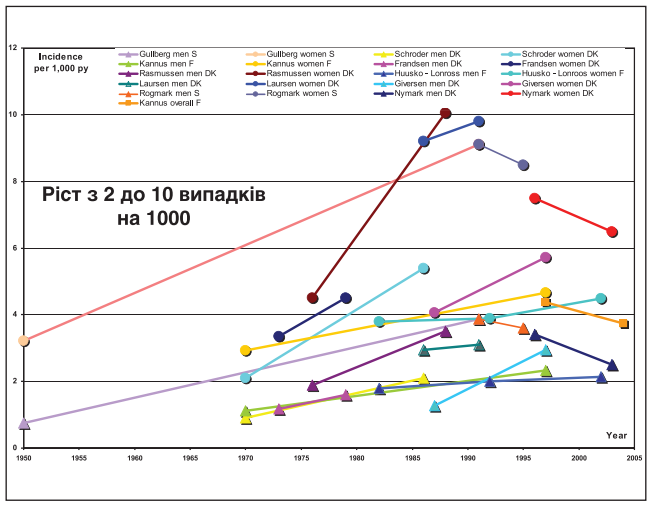


Рис. 1. Динаміка кількості переломів стегна з 1950 по 2005 рр. згідно з даними данського національного реєстру

Підхід тут теж диференційований:

- якщо хворий може активно рухатися з незначною сторонньою допомогою, то йому показана імплантація протезу з біполярною голівкою (Double Cup);
- якщо ж фізичний стан пацієнта не дозволяє йому рухатися самостійно, то йому імплантується протез з однополярною голівкою (рис. 3).

Що ж виконувати конкретному хворому: остеосинтез чи протезування?

Тотальне ендопротезування приводить до:

– зменшення больового синдрому;
– кращої функції;
– зменшення кількості ускладнень і повторних операцій;
– кращої якості життя;
– кращої економічної ефективності для суспільства (Leonardsson et al., 2010; Rogmark et al., 2003; Blomfeldt et al., 2006).

Успішне ендопротезування у випадках переломів передбачає наявність наступних передумов:

- хворі без розумових розладів (у останніх частота вивихів сягає 32%) (Johansson et al., 2000);
- прямий латеральний доступ (прямий боковий доступ зменшує ризики вивихів при тотальному та однополюсному ендопротезуванні (Enocson et al., 2009; Varley et al., 2004; Abram et al., 2015; Leonardsson et al., 2009; Rogmark et al., 2014);
- голівки великого розміру (Conroy et al., 2008);
- досвідчений ортопед (Hedlundh et al., 1996).

Переваги тотального ендопротезування проявляються через 2 роки. Немає сенсу проводити його хворим з очікуваним коротким періодом життя. Тотальне ендопротезування усуває ризик ерозії дна ацетабулюм, якщо пацієнт рухається лише в приміщенні – тотальне ендопротезування є непотрібною і нераціональною операцією.

Недоліками тотального ендопротезування є довший час операції та більша крововтрата (Blomfield et al., 2007), а також більший ризик вивиху (Caroll et al., 2011).

В штаті Аделаїда (Австралія) з кількістю населення близько 1,5 млн чол. в 2012 році було зафіксовано 190 випадків переломів проксимального відділу стегнової кістки. Середній термін до госпіталізації становив 2,3 дня, час оперативного лікування в лікарні – 1,6 дня, час стаціонарного перебування – 12,6 дня. У 50% хворих втручання було виконано в період з 09:00 до 15:00, у 25% – з 17:00 до 24:00, у 4,7% – з 00:00 до 09:00. В першу добу не було прооперовано 20,3% хворих.

У Швеції середній вік травмованої особи – 83 роки, жінки становлять серед них 70%, понад 50% хворих є одинокими. Середній час госпіталізації пацієнтів в Швеції становить 10 днів, середній доопераційний час – 1 день, але відновлюються до дотравматичного стану лише 50% хворих.

Серед пацієнтів з переломами проксимального відділу стегнової кістки 25% становлять черезвертлюгові переломи (до 2 фрагментів), 4% – переломи шийки стегнової кістки зі зміщенням та 15% – переломи шийки без зміщення. Під час операцій у 10% випадків застосовують гама-цвях, у 45% – динамічний гвинт DHS (Dynamic Hip Screw), у 15% – 2 шурупи, у 25% – однополюсне ендопротезування, у 5% – тотальне ендопротезування.

У випадку переломів шийки стегнової кістки у 10% випадків виконують тотальне ендопротезування,

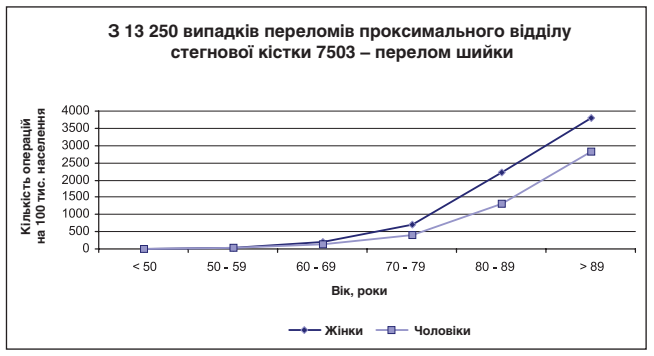


Рис. 2. Кількість операцій з приводу переломів проксимального відділу стегнової кістки за даними норвезького реєстру

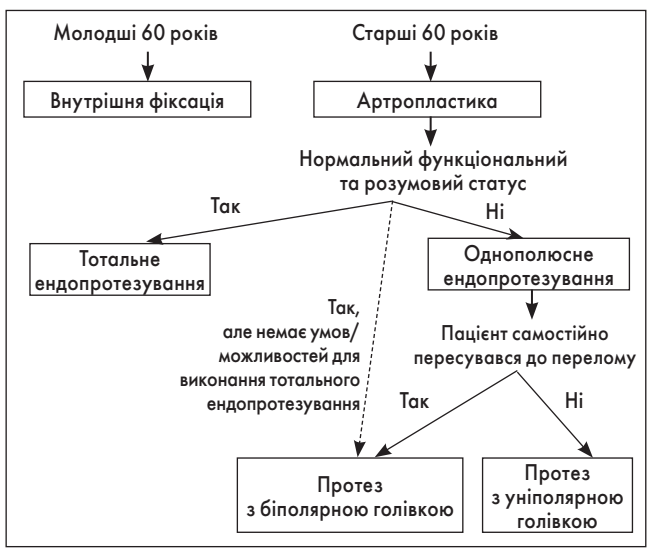


Рис. 3. Вибір тактики лікування при переломі проксимального відділу стегнової кістки

у 60% – однополюсне протезування, у 20% – остеосинтез двома гвинтами.

Однак результати лікування залишають багато інформації для роздумів.

Якщо до травми самостійно пересувалися 50% хворих, то після травми лише 30% пацієнтів. В помешканні зі сторонньою допомогою пересувалися 7% хворих до травми і 15% – після травми. І остання цікава цифра: до травми не пересувалися лише 3% хворих, а після травми – уже 15% (K.-G. Thorngren, 2009).

Але загалом за кількома реєстрами відсоток тотального ендопротезування в загальній кількості операцій з приводу переломів проксимального відділу стегнової кістки має тенденцію до зниження.

Так, в Швеції цей показник знизився з 11,7% в 1992 році до 8,6% в 2005 році. В Норвегії застосування тотального ендопротезування знизилося з 13,5% у 1987 році до 8,25% в 2005 році. В Канаді цей показник також знизився з 6% у 2002 році до 4% в 2006 році. В Австралії зазначений показник залишався низьким (2,7%) з 1999 по 2006 рр. Дуже низький цей показник в Англії та Уельсі – в 2003 році він становив 1,2%, а в 2005 році – 1% (M. Sayana at al., 2008).

Всі вищеперераховані факти підтверджують думку про те, що тотальне ендопротезування кульшового суглоба показане лише тим літнім хворим з переломом шийки стегнової кістки, які зберегли гарні фізичні кондиції та мають добру розумову діяльність. Переважній же кількості цих пацієнтів показане однополюсне ендопротезування кульшового суглоба.

М.О. Корж, д.мед.н., професор, **В.О. Радченко**, д.мед.н., професор, **К.О. Попсуйшапка**,
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України»

Сучасні принципи лікування ушкоджень хребта

М.О. Корж

Травми хребта і спинного мозку є різнoплановими патологіями, які характеризуються різними механізмами ушкоджень, різними видами та тяжкістю ушкодження кісткових та нервових структур. Усі ушкодження хребта поділяють на вогнепальні й травматичні; на ускладнені та неускладнені.

Бойові ушкодження хребта впродовж усього періоду державної незалежності України зустрічалися рідко. Протягом останніх двох років бойових дій на сході України структура вогнепальних і травматичних ушкоджень хребта різко змінилась. Насамперед зросла кількість вогнепальних ушкоджень із різноманітними варіантами перебігу. За цей період загальна кількість хворих із вогнепальними ушкодженнями хребта та спинного мозку становить 36 поранених. Це 22 військовослужбовці та 14 мирних мешканців. Під час поділу зазначених поранень використовують класифікацію Н.С. Косинської та В.Л. Покотило (1952), яку вони запропонували після Другої світової війни [4-6]. Так, згідно з цією класифікацією вогнепальні ушкодження хребта поділяють на:

• проникні, непроникні, паравертебральні (рис. 2);

• за механізмом поранення – наскрізні, сліпі, дотичні;

• за видом зброї, що спричинила поранення,– кульові та осколкові (рис. 1);

• за наявністю неврологічної симптоматики – з повним порушенням провідності спинного мозку або корінців кінського хвоста; з частковим порушенням провідності спинного мозку або корінців кінського хвоста; без неврологічної симптоматики;

• за локалізацією – шийний, грудний, поперековий та крижовий відділи хребта.

Тим часом у 1975 році для країн НАТО було запропоновано класифікацію ушкоджень хребта та спинного мозку [4]. За цією класифікацією, усі ушкодження поділяють на дві групи: пряма травма хребта та спинного мозку внаслідок вогнепального поранення; непряма травма хребта та спинного мозку, спричинена боковим ударом кулі або осколка. Тяжкість неврологічної симптоматики оцінюють за класифікацією American Spinal Injury Association, виділяючи такі 5 груп хворих [1-3]:

• тип А (повне порушення провідності спинного мозку або корінців кінського хвоста) – відсутність чутливої та моторної функції нижче рівня ушкодження;

• тип В (неповне порушення провідності) – відсутність рухів нижче рівня ураження при частковому збереженні чутливої функції;

• тип С (неповне порушення провідності) – наявність рухів нижче рівня ураження <3 балів;

• тип D (неповне порушення провідності) – наявність рухів нижче рівня ураження >3 балів;

• тип Е (норма) – неврологічна симптоматика відсутня.

За даними літератури, які підтверджують показники зазначених поранень, отримані під час бойових дій на сході України мінно-осколкові поранення хребта переважають над кульовими. Так, частота осколкових поранень становить 72%. Більшість вогнепальних ушкоджень хребта ускладнені неврологічною симптоматикою (83%), більшість із них (66%) мають ознаки повного перериву спинного мозку або кінського хвоста. Вогнепальні ушкодження хребта та спинного мозку, як правило, є поєднаними та комбінуються з ушкодженнями органів шиї, грудної та черевної порожнини. Лікування поранених із такими ушкодженнями здійснюють на всіх етапах евакуації хворих. Хірургічне лікування ушкоджень хребта слід виконувати у спеціалізованих закладах, воно має бути диференційованим і залежати від стану хворого та виду поранення. Всі хірургічні втручання при вогнепальних ушкодженнях відповідають загальним принципам лікування ушкоджень хребта, проте мають деякі особливості. Найчастіше використовують лямінектомію, лямінектомію зі стабілізацією транспедикулярними конструкціями, корпородез шийного відділу хребта передньою пластиною.

Показаннями до хірургічного лікування травматичних ушкоджень хребта є ознаки компресії нервово-судинних структур у хребтовому каналі, які супроводжуються неврологічними порушеннями і доведені об'єктивними методами дослідження (блокада ліквoрних просторів за даними позитивної мієлографії, комп'ютерно-томографічної мієлографії, магнітно-резонансної томографії – МРТ). Ще одним показанням до хірургічного лікування хребта є його нестабільне ушкодження.

Термін невідкладного хірургічного лікування – хірургічне втручання на хребті з ознаками компресії нервових структур за відсутності протипоказань необхідно виконувати в якомога короткі терміни, оскільки на перші 4-8 годин припадає близько 70% незворотних ішемічних змін. Так, за даними протоколів хірургічного лікування хребтово-спінальної травми в США та Європі, оптимальними термінами є 12-24 години.

За наявності протипоказань до хірургічного лікування виконують нейропротекцію метилпреднізолоном у дозі 30 мг/кг протягом 1 год, а також 5,4 мг/кг у перші 24 год. Встановлено, що позитивну симптоматику очікують упродовж 6 міс [1, 2].

Неврологічна симптоматика при повному або частковому ушкодженні спинного мозку

Синдром Броун-Секара виникає у разі ушкодження однієї половини спинного мозку й характеризується геміпарезом із порушенням чутливості на боці ураження і температурної та больової чутливості на протилежному боці. Прогноз сприятливий.

Синдром ушкодження передніх відділів спинного мозку виникає під час контузії спинного мозку або його опосередкованого ушкодження кістковими фрагментами й характеризується симптомами парезів та паралічів із гіпестезією або анестезією нижче рівня ушкодження зі збереженням функції задніх стовпців спинного мозку (вібрація, м'язово-суглобова чутливість). Прогноз несприятливий навіть після своєчасно виконаної декомпресії нервових структур. Якщо пацієнт відрізняє гостре доторкання від тупого, то це вважають сприятливими прогностичними ознаками. Так, за даними літератури, ураження спинного мозку відбувається насамперед за рахунок первинної травми, а тільки після того – за рахунок кісткової компресії.

Повне ушкодження спинного мозку – це повна втрата рухової й чутливої функції нижче рівня ушкодження. Можливе збереження функції крижового сплетіння – персистуюча періанальна чутливість, збереження тонусу сфінктера.

Прогноз несприятливий.

Спінальний шок – це патофізіологічний стан, який супроводжується порушенням моторної, сенсорної та рефлекторної функцій нижче рівня ушкодження та виявляється у вигляді повної дисфункції нижче рівня ураження (в'яла плегія, відсутність сухожильних рефлексів, гіпотонія, гіпотермія, брадикардія). Термін тривалості – 24 год.

Синдром конуса зустрічається у разі тораколюмбальної травми. При цьому синдромі до травматичного ушкодження залучаються окрім спинного мозку нервові корінці кінського хвоста. Синдром являє собою ураження верхнього і нижнього мотонейронів. За неповного ушкодження спинного мозку неврологічна симптоматика відновлюється.

Синдром кінського хвоста виникає під час ураження нижче рівня L1 хребця і характеризується в'ялими парезами нижніх кінцівок, арефлексією, порушенням функції тазових органів. Неврологічний стан асиметричний. Прогноз сприятливий.

Оцінку тяжкості ушкоджень хребта здійснюють під час прийому хворого, використовуючи шкалу тяжкості ушкоджень грудного та поперекового відділів хребта (Thoracolumbar Injury Severity Scale, TLISS), яка містить такі критерії: 1) механізм ушкодження – компресія (1 бал); вибуховий характер ушкодження (1 бал); наявність локального сколіозу (>15°); ротація (3 бали); дистракція (4 бали); 2) неврологічний статус – без неврології (0 балів); ушкодження корінця (2 бали); повне ушкодження спинного мозку (2 бали); неповне ушкодження спинного мозку (3 бали); ушкодження кінського хвоста (3 бали); 3) характер ушкодження заднього опорного комплексу – без ушкодження; часткове ушкодження (2 бали); повне ушкодження (3 бали). Автори цієї шкали рекомендують консервативне лікування при кількості балів до 3, від 3 до 5 балів – приймає рішення хірург, за показника >6 балів рекомендовано хірургічне лікування.

Ушкодження верхньошийного відділу хребта [2, 3]

Ушкодження атланта

Тип 1. Ізольований перелом передньої дуги атланта (стабільне ушкодження).

Рис. 1. Вигляд вогнепального поранення хребта: а – зовнішній вигляд кульового поранення; б – зовнішній вигляд мінно-осколкового поранення

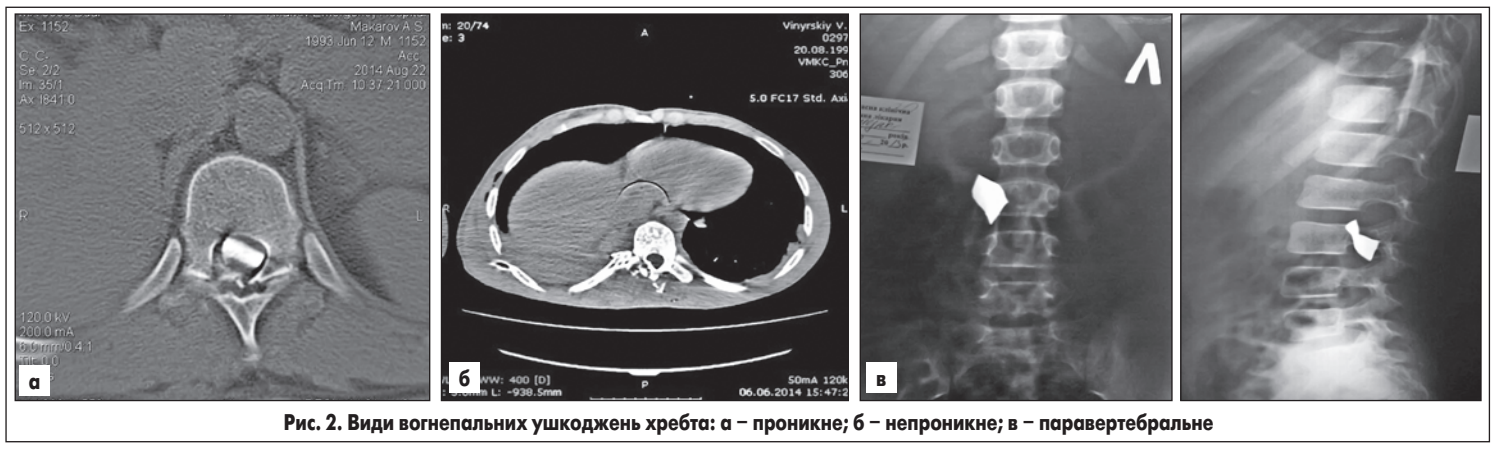


Рис. 2. Види вогнепальних ушкоджень хребта: а – проникне; б – непроникне; в – паравертебральне

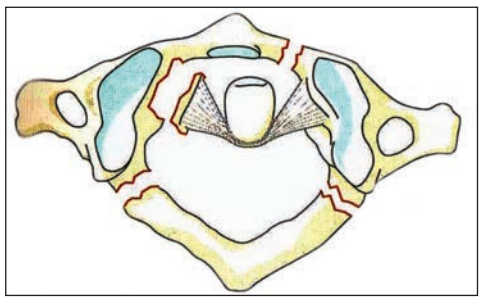


Рис. 3. Комбінований перелом передньої і задньої дуги атланта (перелом Джефферсона)

Тип 2. Ізольований перелом задньої дуги атланта (стабільне ушкодження).

Тип 3. Комбінований перелом передньої і задньої дуги атланта (перелом Джефферсона, що розтріскується) (рис. 3.)

Тип 4. Ізольований перелом латеральної маси (стабільне ушкодження).

Тип 5. Перелом поперечного відростка (стабільне ушкодження).

Тактика лікування пацієнтів з ушкодженнями атланта визначається стабільністю і характером ушкодження верхньошийного відділу хребта. Пацієнтів зі стабільними переломами атланта можна ефективно лікувати за допомогою зовнішньої імобілізації краніоцервікальної ділянки тораокраніальною гіпсовою пов'язкою (фіксація в нейтральному положенні протягом 12 тиж), жорстким ортезом або з використанням halo-тракції. У випадку нестабільних переломів атланта необхідне виконання спондилодезу – задній окципіто-цервікальний спондилодез.

Травматична атланто-аксіальна нестабільність

Тип А. Передня атланто-аксіальна нестабільність.

Тип В. Задня атланто-аксіальна нестабільність.

Передньою (задньою) атланто-аксіальною нестабільністю є патологічна рухомість у сагітальній площині в атланто-дентальному інтервалі (відстань між переднім краєм зуба та заднім краєм передньої дуги СІ; у дорослих становить >3,5 мм), у дітей – >5 мм. Лікування хірургічне – атланто-аксіальний спондилодез (методика Galle et al.). Післяопераційний період – фіксація жорстким головотримачем 8 тиж.

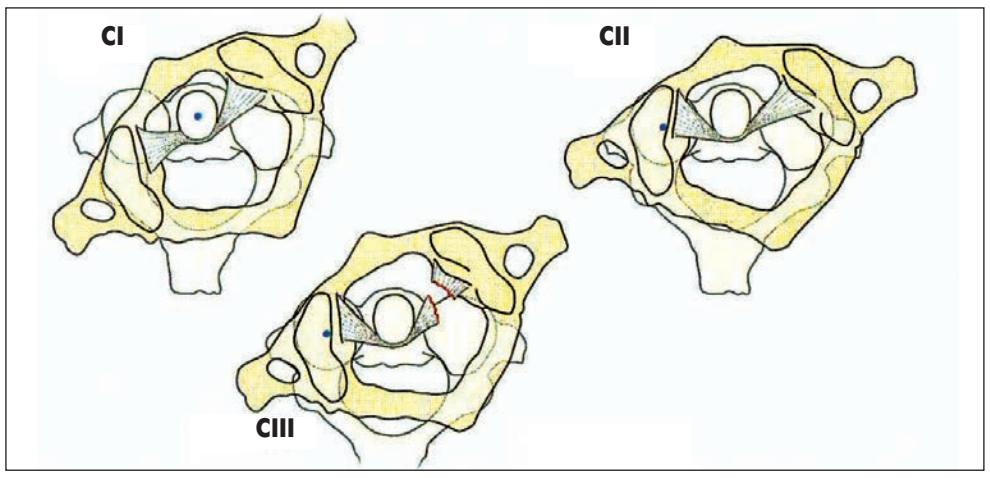


Рис. 4. Ротаційна атланто-аксіальна нестабільність (ротаційний підвивих атланта)

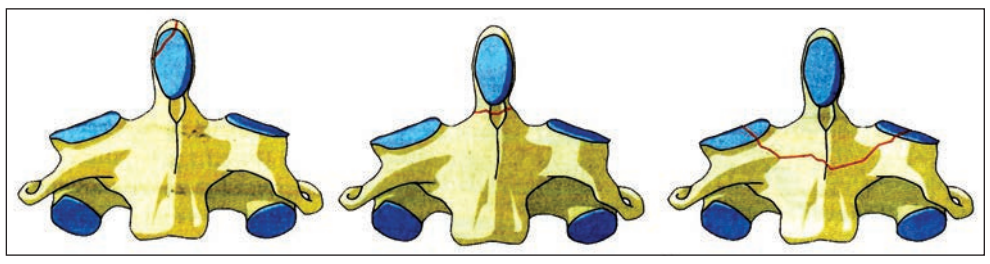


Рис. 5. Перелом зубоподібного відростка за класифікацією Anderson та D'Alonzo

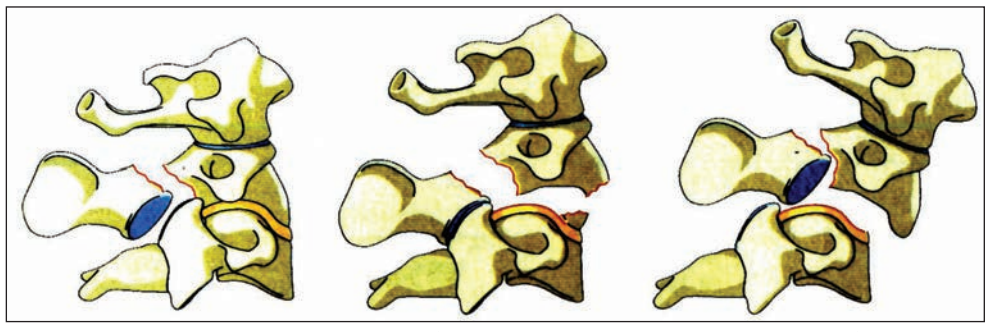


Рис. 6. Ушкодження дуги аксиса (травматичний спондилолістез тіла хребця СІІ)

Тип С. Ротаційна атланто-аксіальна нестабільність (ротаційний підвивих атланта) (рис. 4).

С1. Ротаційна дислокація, за якої суглобова поверхня атланта зміщується уперед. Поперечна зв'язка є інтактною.

С2. Ротаційна дислокація атланта, за якої атланто-дентальний інтервал збільшується до 5 мм. У дорослих поперечна зв'язка може ушкоджуватися.

С3. Ротаційна дислокація, за якої атланто-дентальний інтервал перевищує 5 мм. Поперечна зв'язка відривається.

Консервативне лікування. У разі ротаційного підвивиху атланта під внутрішньовенною анестезією виконують одномоментну ручну репозицію за методикою Ріше-Гютера. Верхньошийний відділ хребта фіксують жорстким або м'яким головотримачем упродовж 2-8 тижнів (залежно від типу ушкодження) [8].

Хірургічне лікування. Показанням до хірургічного лікування є кут атланто-аксіальної ротації >40°. Виконують атланто-аксіальний спондилодез (за методикою Galle et al.)

Ушкодження зуба аксиса

Згідно з класифікацією Anderson та D'Alonzo (1974) розрізняють три типи переломів зубоподібного відростка (рис. 5):

Тип 1 – відривний перелом верхівки зуба; характеризується доброякісним перебігом, хірургічного лікування не потребує.

Тип 2 – перелом основи зуба в місці його з'єднання з тілом другого шийного хребця; перелом має схильність до незрощення через недостатнє кровопостачання цієї ділянки; вважається, що всі переломи 2 типу нестабільні.

Тип 3 – осколковий перелом зуба, що поширюється на суглобові поверхні й тіло осьового хребця; це ушкодження без або з незначним зміщенням лікується консервативно.

Особливістю всіх переломів зуба осьового хребця є те, що у 20% пацієнтів ушкодження супроводжується переломом дуги атланта.

Хірургічне лікування. Абсолютним показанням до хірургічного лікування у разі переломів зуба другого шийного хребця є наявність локальної кіфотичної деформації >11°, лінійне зміщення >3,5 мм, наявність неврологічної симптоматики. Якщо ушкодження неускладнені, то за умови цілісності задньої дуги атланта можливе виконання атланто-аксіального спондилодезу. Якщо ж наявні значні деформації або спостерігається неврологічна симптоматика, необхідно виконувати окципіто-цервікальний спондилодез із корекцією деформації, за наявності ускладнених ушкоджень – резекцію задньої дуги атланта (рис. 7).

Післяопераційний період. Фіксація жорстким головотримачем 4 тиж.

Прогноз сприятливий; за наявності ускладнених ушкоджень – відносно сприятливий.

Ушкодження дуги аксиса (травматичний спондилолістез

тіла хребця СІІ) (рис. 6)

Тип 1 – двобічний відрив дуги від хребця СІІ, без зміщення і кутової деформації. Неврологічний дефіцит спостерігається рідко, ушкодження стабільне. Лікування консервативне – фіксація торакокраніальною гіпсовою пов'язкою 8 тиж.

Тип 2 – перелом обох коренів дуг зі зміщенням >3 мм, з невеликою кутовою деформацією.

Тип 2А – перелом подібний до перелому типу 2, але з превалюванням вираженої кутової деформації; спостерігається ушкодження міжхребцевого диска, передня поздовжня зв'язка є інтактною.

Тип 3 – значне зміщення та кутова деформація; супроводжується одно- або двобічним вивихом дуговідросткових суглобів; часто спостерігається неврологічний дефіцит; супроводжується ушкодженням міжхребцевого диска, передньої поздовжньої зв'язки.

Критерії нестабільності перелому дуги осьового хребця [8]:

– сегментарний кут СІІ-СІІІ >11°;

– зміщення в сагітальній площині >3,5 мм.

Лікування хірургічне (тип 2, тип 3). При цьому ушкодженні рекомендується виконувати двоетапне хірургічне втручання: перший етап – задній атланто-аксіальний (цервікальний) спондилодез; другий етап – передня дискектомія, передній міжтіловий спондилодез з передньою фіксацією пластиною.

Післяопераційний період. Фіксація жорстким головотримачем 4 тиж.

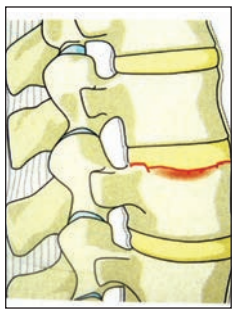
Прогноз сприятливий, за наявності ускладнених ушкоджень – відносно сприятливий.

Згідно із класифікацією, рекомендованою групою AO Spine, усі ушкодження хребта поділяють відповідно до класифікації, запропонованої F. Magerl і співавт. (1994) (рис. 8) [2, 3, 7].

I. Класифікація ушкоджень типу А

А 1.1. Стиснення на рівні замикальної пластинки

Замикальна пластинка часто має форму пісочного годинника. Мінімальне стиснення може становити 5°. Це ушкодження частіше зустрічається у підлітків та при остеопорозі.

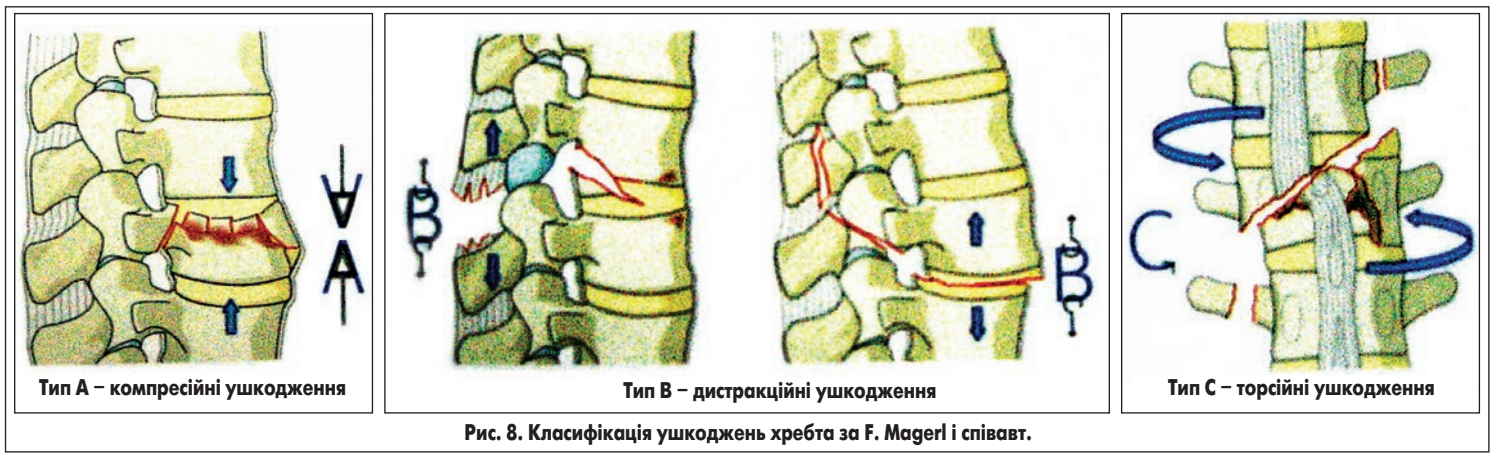


Лікування консервативне. Фізіофункціональне лікування передбачає використання ортезів, які дають змогу зменшити тривалість ліжкового режиму, при цьому вертикалізація пацієнта можлива з 5-7-ї доби після зменшення набряку та больового синдрому й обов'язково має супроводжуватися лікувальною фізкультурою та фізіотерапією. Термін фіксації – 8 тиж. Фіксація ушкодженого відділу хребта корсетом у положенні перерозгинання дозволяє перерозподілити навантаження на задній опорний комплекс, зменшивши його на ушкоджені передні відділи. Основними завданнями цього лікування є рання вертикалізація та збереження здатності пацієнта самостійно пересуватися.

Прогноз лікування сприятливий.

Продовження на стор. 28.

Рис. 7. Клінічний приклад. Неускладнений перелом зуба аксиса зі зміщенням. Операція – задній окципіто-цервікальний спондилодез



Тип А – компресійні ушкодження

Тип В – дистракційні ушкодження

Тип С – торсійні ушкодження

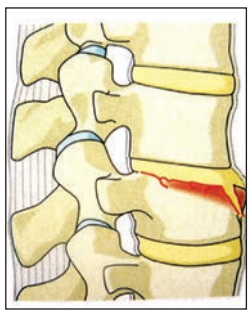
Рис. 8. Класифікація ушкоджень хребта за F. Magerl і співавт.

М.О. Корж, д.мед.н., професор, **В.О. Радченко**, д.мед.н., професор, **К.О. Попсуйшапка**,
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України»

Сучасні принципи лікування ушкоджень хребта

Продовження. Початок на стор. 26.

А 1.2. Клиноподібне ушкодження тіла хребця

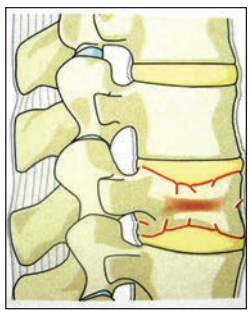


Зниження висоти передньої частини тіла хребця з кутом >5°. Задні структури тіла хребця є інтактними.

Лікування консервативне. Тривалість ліжкового режиму 10-14 діб. Вертикалізацію пацієнта здійснюють у гіпсовій пов'язці (вид гіпсової пов'язки залежить від рівня ушкодження), у положенні реклінації – гіперкорекції. Термін лікувальної гіпсової імобілізації – 8-10 тижнів. Після припинення гіпсової імобілізації обов'язкова фіксація ортезом у положенні реклінації. Термін фіксації ортезом – 4 тиж.

Прогноз лікування сприятливий.

А 1.3. Двоввігнута (колапс) компресія тіла хребця



Це ушкодження є характерним для остеопоротичних переломів. Спостерігається симетричне зниження висоти тіла хребця зі збереженням форми хребетного каналу.

Відновлення висоти тіла хребця і підвищення його міцності запобігає прогресуванню розвитку деформації тіла хребця.

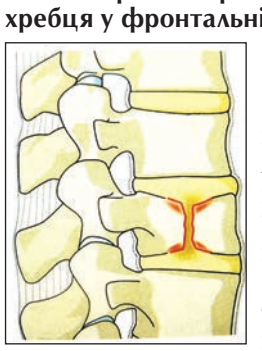
Лікування хірургічне. Показанням до хірургічного лікування – пункційної вертебропластики або кіфопластики – є остеопоротичні (деструктивні) одиночні або множинні переломи тіл хребців зі збереженням цілісності задньої стінки, збільшення деформації тіл хребців у динаміці від 6 до 9 місяців. Цей метод лікування є малоінвазивною методикою. Принцип хірургічного лікування полягає у введенні кісткового цементу в тіло ушкодженого хребця.

Прогноз лікування сприятливий.

А 2.1. Перелом з розколюванням тіла хребця в сагітальній площині

Це рідкісне ушкодження для грудопоперекового відділу хребта. Частіше трапляється в комбінації з торсійними вибуховими переломами шийного відділу хребта.

А 2.2. Перелом з розколюванням тіла хребця у фронтальній площині

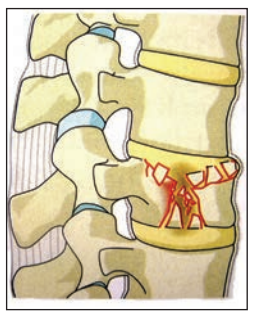


Це ушкодження є стабільним.

Лікування ушкоджень типу А 2.1 і А 2.2 – консервативне. Тривалість ліжкового режиму 10-14 діб. Вертикалізацію пацієнта здійснюють у гіпсовій пов'язці (вид гіпсової пов'язки залежить від рівня ушкодження) у положенні реклінації-гіперкорекції. Термін лікувальної гіпсової імобілізації – 8-10 тижнів. Після її припинення обов'язковою умовою є фіксація ортезом у положенні реклінації. Термін фіксації ортезом – 4 тиж.

Прогноз лікування сприятливий.

А 2.3. Перелом з розколюванням тіла хребця у фронтальній та сагітальній площині



Центральна частина тіла хребця роздроблена з інтерпозицією фрагментами міжхребцевого диска.

Лікування хірургічне. Показанням до хірургічного лікування є наявність кіфотичної деформації >11°, проникний характер перелому. У цьому клінічному випадку рекомендується виконувати хірургічне втручання із заднього доступу з використанням транспедикулярних конструкцій. Протяжність інструментації має охоплювати 2 суміжних хребці з включенням в інструментацію ушкодження хребця. При цьому ушкодженні залишаються інтактними корені дуг і задня частина тіла хребця, що дозволяє ввести короткі транспедикулярні гвинти в ушкоджений хребець. Обов'язковим є встановлення деротаційного поперечного стягування.

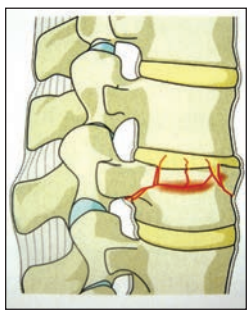
Прогностично проникний характер перелому може призвести до незрощення та прогресування деформації. У цьому разі виникне необхідність виконання другого етапу хірургічного лікування, спрямованого на відновлення міжтілової опори,– передній спондилодез.

За такої клінічної форми ушкодження шийного відділу хребта рекомендовано виконувати субтотальну корпоректомію зі збереженням задньої стінки тіла хребця з відновленням міжтілової опори з додатковою фіксацією передньою цервікальною пластиною.

Післяопераційний період – пацієнт вертикалізується на наступний день після операції або через день. Рекомендується додаткова фіксація ортезом упродовж 4 тиж.

Прогноз лікування сприятливий.

А 3.1. Неповний вибуховий перелом (рис. 8)

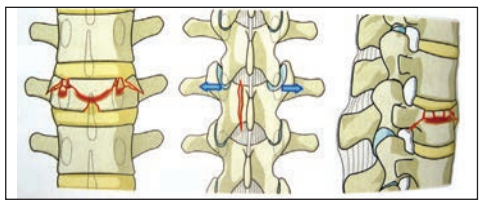


Верхня або нижня поверхня тіла хребця розколюється на дрібні фрагменти, тоді як решта залишається інтактною.

Лікування хірургічне. Це ушкодження є найбільш характерним для грудопоперекового відділу хребта. Показанням до хірургічного лікування є наявність кіфотичної деформації >11°, фрагментація тіла хребця >30%, стеноз хребетного каналу від 2 мм до 50% просвіту хребетного каналу. За такого виду ушкодження рекомендується використати транспедикулярний остеосинтез. Транспедикулярну фіксацію здійснюють на 2 хребці вище і на 2 хребці нижче зони ушкодження (восьмигвинтова фіксація). Якщо є змога ввести транспедикулярні гвинти в ушкоджений хребець, то можливе використання бісегментарного спондилодезу. Встановивши конструкцію, виконують корекцію кіфотичної деформації шляхом тиску на верхівку деформації. Обов'язковим є встановлення деротаційного поперечного стягування. Відновлення анатомічного просвіту хребетного каналу здійснюють за рахунок лігаментотаксису. Післяопераційний період – пацієнт вертикалізується на наступний день після операції або через день. Рекомендується додаткова фіксація ортезом упродовж 4 тиж.

Прогноз лікування сприятливий.

А 3.2. Вибуховий перелом з розколюванням



Одна половина хребця, частіше верхня, вибухає, а друга розколюється в сагітальному напрямку. Дуга або остистий відросток розколюються вертикально. Цей вид ушкоджень є найбільш нестабільним і часто супроводжується неврологічним дефіцитом.

Лікування хірургічне. Це ушкодження є найбільш характерним для грудопоперекового відділу хребта. Показаннями до транспедикулярного остеосинтезу є наявність кіфотичної деформації >11°, фрагментація тіла хребця >30-60%, стеноз хребетного каналу від 2 мм до 50% просвіту хребетного каналу. При цьому виді ушкодження рекомендовано використати транспедикулярний остеосинтез на 2 хребці вище і на 2 хребці нижче зони ушкодження (восьмигвинтова фіксація). Встановивши конструкцію, виконують корекцію кіфотичної деформації шляхом тиску на верхівку деформації. За наявності неврологічної симптоматики виконують лямінектомію. Обов'язковим є встановлення двох деротаційних поперечних стягувань.

У разі фрагментації тіла хребця >60%, стенозу хребетного каналу >50% просвіту або при ушкодженні шийного відділу хребта рекомендовано виконувати переднюю декомпресію у вигляді корпоректомії з відновленням міжтілової опори – передній спондилодез. Якщо застосовано цей метод лікування, то використання транспедикулярного остеосинтезу є необов'язковим.

Післяопераційний період. У разі неускладненого ушкодження пацієнт вертикалізується на наступний день після операції або через день. Рекомендовано додаткову фіксацію ортезом упродовж 4 тиж.

Прогноз лікування: у разі неускладненого ушкодження – сприятливий, у разі ускладненого – відносно сприятливий.

А 3.3. Повний вибуховий перелом (рис. 9)

Усе тіло хребця вибухає. Хребетний канал звужений фрагментами задньої стінки тіла хребця, спостерігаються неврологічні порушення.

Лікування хірургічне. За цього ушкодження всіх локалізацій (шийний, грудний та поперековий відділи хребта) рекомендовано виконувати передню декомпресію у вигляді корпоректомії з від-

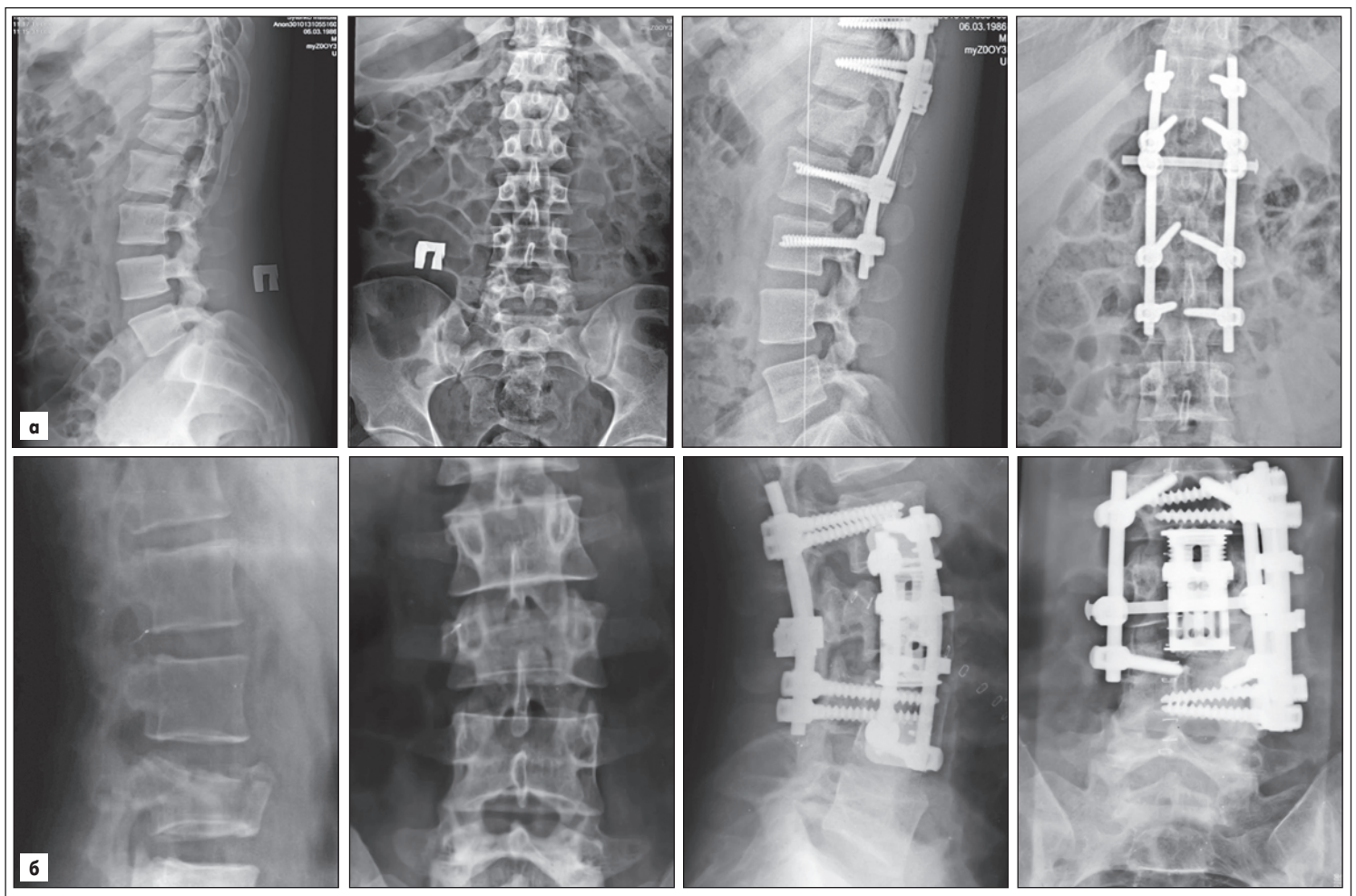
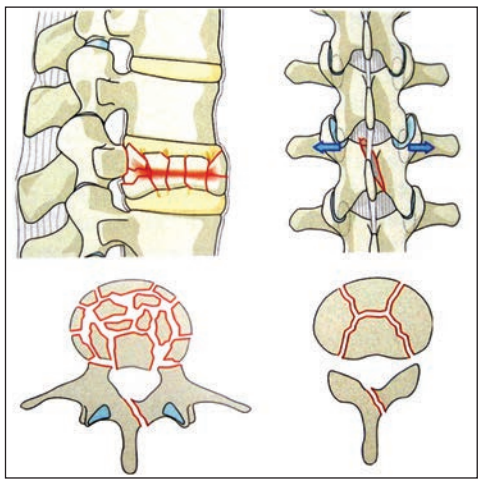


Рис. 9. Клінічний приклад хірургічного лікування неповного (а) та повного вибухового перелому (б)



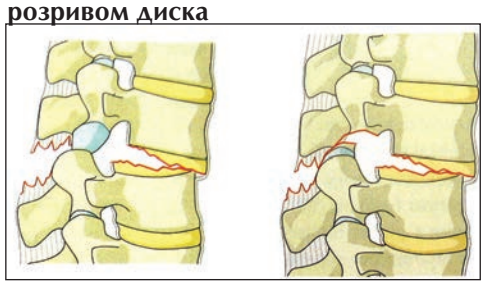
новленням передньої міжтілової опори – передній спондилодез.

Післяопераційний період. У разі неускладненого ушкодження пацієнт вертикалізується на наступний день після операції або через день. Рекомендована додаткова фіксація ортезом упродовж 4 тиж.

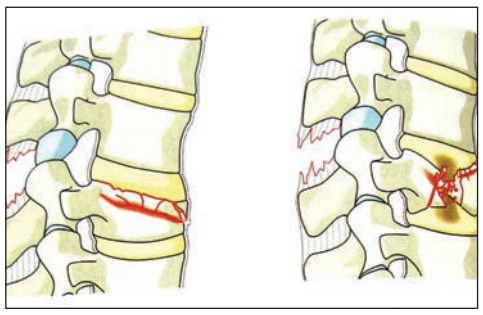
Рис. 10. Клінічний приклад хірургічного лікування неповного (а) та повного вибухового перелому (б)

II. Класифікація ушкоджень типу B

B 1.1. Заднє ушкодження зв'язкового апарату в комбінації з поперечним розривом диска



B 1.2. Заднє ушкодження зв'язкового апарату в комбінації з переломом тіла хребця типу A



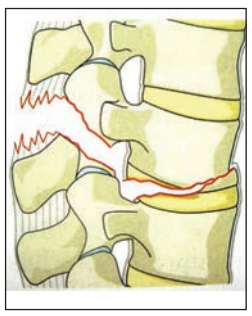
Лікування хірургічне. Показаннями до транспедикулярного остеосинтезу є наявність кіфотичної деформації >11°, фрагментація тіла хребця >30-60%, стеноз хребетного каналу від 2 мм до 50% просвіту хребетного каналу. За такого виду ушкодження рекомендовано використовувати транспедикулярний остеосинтез на 2 хребці вище і на 2 хребці нижче зони ушкодження (восьмигвинтова фіксація). Встановивши конструкцію, виконують корекцію кіфотичної деформації шляхом тиску на верхівку деформації. За наявності неврологічної деформації виконують ламінектомію. Обов'язковим є встановлення двох деротаційних поперечних стягувань.

У разі фрагментації тіла хребця >60%, стенозу хребетного каналу >50% просвіту рекомендовано виконувати двоетапне хірургічне втручання; другий етап: передня декомпресія у вигляді корпоректомії з відновленням міжтілової опори – передній міжтіловий спондилодез. При цьому ушкодженні на шийному відділі хребта рекомендовано виконувати передню декомпресію з відновленням міжтілової опори – передній спондилодез з фіксацією передньою цервікальною пластиною.

Післяопераційний період – у разі ускладненого ушкодження проводять симптоматичне неврологічне лікування, профілактику пролежнів, у разі неускладненого – пацієнт вертикалізується на наступний день після операції або через день. Рекомендована додаткова фіксація ортезом упродовж 4 тиж.

Прогноз лікування: у разі неускладненого ушкодження – сприятливий, у разі ускладненого – несприятливий.

B 2.1. Поперечний перелом обох колон

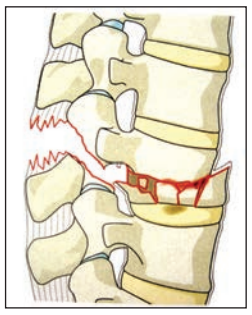


Це ушкодження має назву ушкодження типу «Chance». Найчастіше трапляється у верхньому поперековому відділі хребта. Відмітною особливістю цього ушкодження є його механогенез – виникає унаслідок дорожньо-транспортних подій у людей, які фіксовані ременями безпеки. Цей вид ушкоджень здебільшого є неускладненим.

Лікування хірургічне, для цієї групи пацієнтів є прогностично сприятливим. Рекомендовано використати транспедикулярний бісегментарний остеосинтез, з фіксацією ушкодженого хребця, вище та нижчележачого хребця (шестигвинтова фіксація). В ушкоджений хребець вводять короткі гвинти.

Прогноз лікування сприятливий.

B 2.2. Ушкодження задньої колони (переважно кісткових структур) з поперечним розривом диска



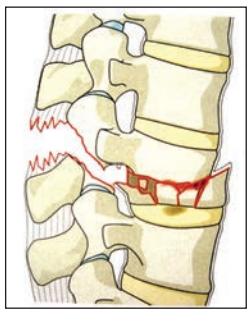
Це рідкісне ушкодження, яке характеризується горизонтальним переломом через дугу до її основи. Його ще називають згинальним спондилолізом.

Лікування хірургічне. При цьому ушкодженні рекомендовано використати транспедикулярний остеосинтез на 2 хребці вище і на 2 хребці нижче зони ушкодження.

Прогноз лікування сприятливий.

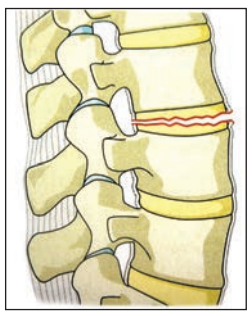
B 2.3. Ушкодження задньої колони (переважно кісткових структур) у комбінації з переломом тіла хребця типу A

Лікування хірургічне. Показаннями до транспедикулярного остеосинтезу є наявність кіфотичної деформації >11°, фрагментація тіла хребця >30-60%, стеноз хребетного каналу від 2 мм до 50% просвіту хребетного каналу. За наявності неврологічної симптоматики виконують ламінектомію. У разі фрагментації тіла хребця >60% рекомендовано виконувати двоетапне хірургічне втручання; другий етап – передня декомпресія у вигляді корпоректомії з відновленням міжтілової опори – передній міжтіловий спондилодез.



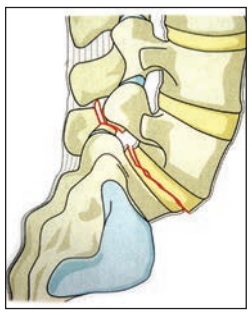
Прогноз лікування: у разі неускладненого ушкодження – сприятливий, у разі ускладненого – відносно сприятливий.

B 3.1. Гіперекстензійний підвивих



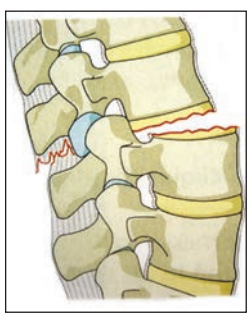
Це дискліга-ментозне ушкодження є найбільш характерним для шийного відділу хребта і дуже складним для діагностики. У ході діагностики цього ушкодження на рентгенограмах слід звертати увагу на розширення міжхребцевого проміжку переважно по передньому контуру. Це розширення підтверджується на МРТ. Часто супроводжується переломом дуги або суглобового відростка.

B 3.2. Гіперекстензійний спондилоліз



Автори відзначили лише декілька випадків у нижньому поперековому відділі хребта. Локалізацією цього виду ушкодження є люмбосакральний перехід. Це ушкодження часто супроводжується значним зміщенням у сагітальній площині, з можливим заходженням зміщених хребців. Цей вид ушкодження визначають як травматичний спондилолістез, травматичний птоз.

B 3.3. Ушкодження зі зміщенням назад

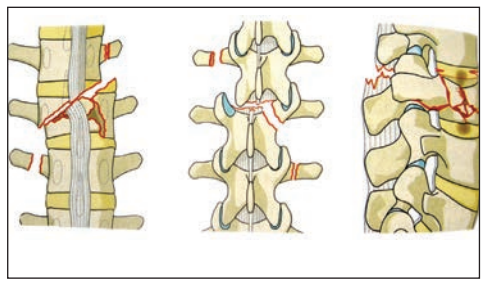


Це одне з найбільш тяжких ушкоджень хребта, яке поєднується з неврологічною симптоматикою у вигляді плегії.

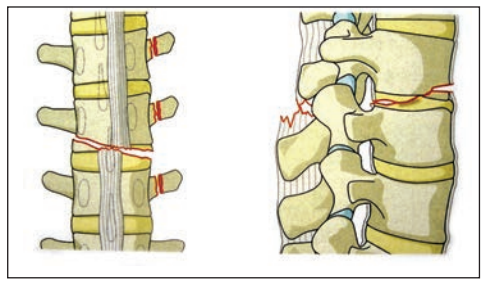
III. Класифікація ушкоджень типу C

Ці ушкодження є найбільш тяжкими клінічними формами ушкоджень. Здебільшого характерні для грудного й поперекового відділів хребта і, як правило, є ускладненими ушкодженнями.

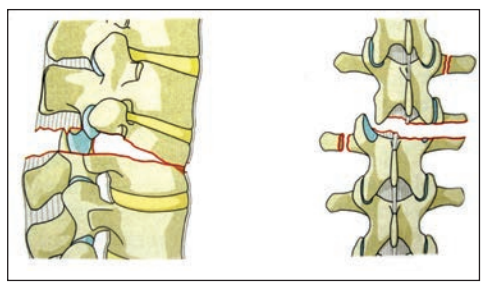
C 1.3. Повний вибуховий перелом типу A з ротацією



C 2.1. Ушкодження типу B з ротацією – ротаційно-згинальний підвивих



C 2.2. Ушкодження типу B з ротацією – поперечний перелом обох колон з ротацією



Усі переломи типу C підлягають хірургічному лікуванню. З огляду на те, що ці ушкодження мають загальний морфологічний субстрат, принципи їх хірургічного лікування схожі.

Лікування хірургічне. У разі цих ушкоджень рекомендовано виконувати триетапне хірургічне втручання з двох доступів. Перший етап – установка транспедикулярних гвинтів на 2 хребці вище і на 2 хребці нижче зони ушкодження. Після того виконують корекцію деформації з використанням дистракції, деротації, тиску на верхівку деформації. Другий етап – відновлення передньої міжтілової опори з дистракцією по передньому контуру – передній спондилодез; третій етап – компресія по задньому контуру. Монтаж транспедикулярної конструкції з використанням двох поперечних стягувань.

Післяопераційний період – при ускладненому ушкодженні проводять реанімаційні заходи для боротьби з явищами спінального та травматичного шоку, симптоматичне неврологічне лікування, профілактику пролежнів.

Прогноз лікування у разі ускладненого ушкодження несприятливий.

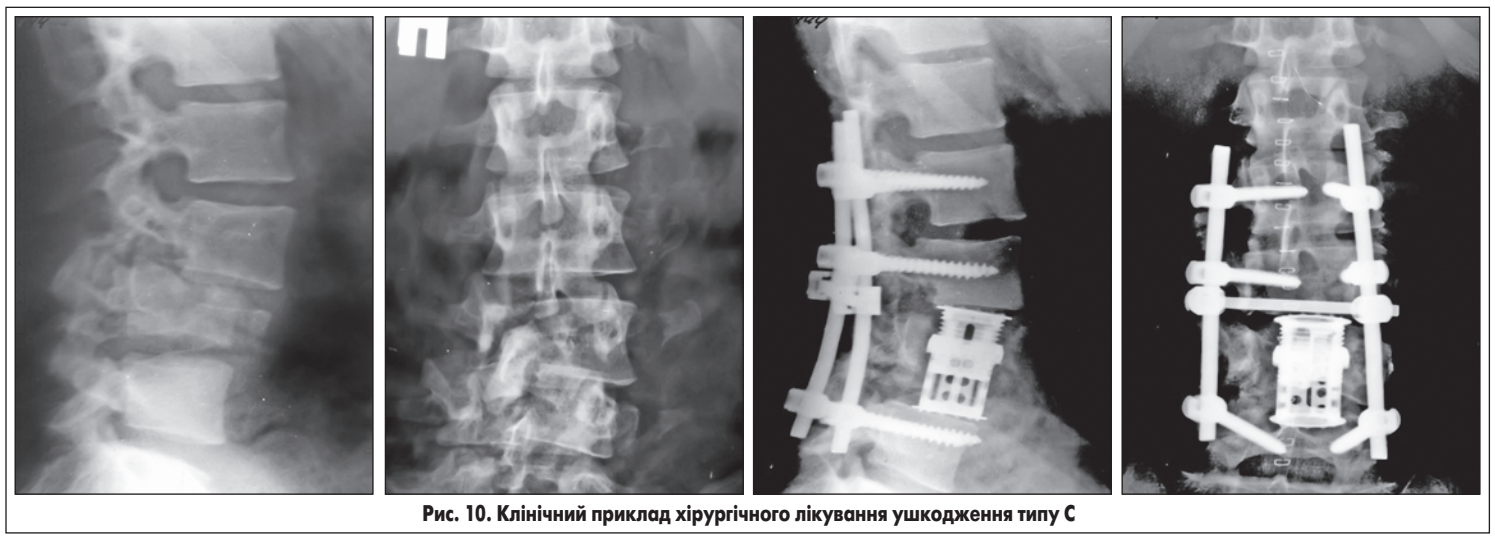


Рис. 10. Клінічний приклад хірургічного лікування ушкодження типу C

Література

1. An H.S., Simpson M.I. Surgery of the cervical spine // Martiw Dunitz Ltd., 1994.– 432 p.
2. Max Aebi, Vincent Arlet, John K. Webb AO Spine Manual Principles and techniques (vol. 1) // Thieme.– P. 663.
3. Max Aebi, Vincent Arlet, John K. Webb AO Spine Manual Principles and techniques (vol. 2) // Thieme.– P. 837.
4. Гольдберг Д.Г. Вогнепальні ушкодження хребта та спинного мозку // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.– Л., 1956.– 21 с.
5. Верховский А.Е., Орлов В.П., Дулаев А.К., Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Аносов Н.А. Огнестрельные ранения позвоночника и спинного мозга // Практическая медицина.– СПб.: Гиппократ.– 2002.– С. 164-171.
6. Полищук Н.Е. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) / Н.Е. Полищук, Н.А. Корж, В.Я. Фищенко.– Киев, 2001.–387 с.
7. Радченко В.А. Практикум по стабилизации грудного и поясничного отделов позвоночника / В.А. Радченко, Н.А. Корж.– Харьков: Прапор, 2004.– 156 с.
8. Селиванов В.П. Диагностика и лечение вывихов шейных позвонков (под ред. Л.Г. Школьникова) / В.П. Селиванов, М.Н. Никитин.– М.: Медицина, 1971.– 328 с.

®ІНФУЛГАН

paracetamolum

САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ АНАЛЬГЕТИК В ЕВРОПЕ[1]

- **Сильный анальгетик в готовой форме для в/в инфузий[2]**
- **Абсолютно безопасен, даже когда назначение НПВС противопоказано или требует осторожности[2]**
- **Не влияет на агрегацию тромбоцитов и время свертываемости крови[3]**
- **Имеет наименьшее число лекарственных взаимодействий[2]**
- **Является базисным компонентом мультимодальной анальгезии[2,4]**

1. PharmaSavvy market research 2009.
2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010.
3. Sinatra R.s et al, Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram Intravenous Acetaminophen Injection for pain management after Major Orthopedic Surgery.Anaesthesiology 2005: 102:822-31.
4. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA)

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Украина, 03680, г. Киев,
ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua

Лидер рынка инфузионных препаратов Украины

Информация для специалистов МЗ Украины. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. РС МЗ Украины № UA/11955/01/01 от 03.01.2012

Современные и доказательные принципы послеоперационного обезболивания

Ю.Ю. Кобеляцкий

20-23 апреля в г. Киеве прошел VIII Британско-украинский симпозиум «Акцент на проблемах стандартизации в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложных состояниях при травме и ранениях», в котором приняли участие ведущие лекторы из Великобритании, Украины и ряда других стран. Традиционно на этом крупном анестезиологическом форуме значительное внимание было уделено вопросам периоперационного обезболивания, поскольку и в настоящее время адекватный контроль послеоперационной боли продолжает оставаться неудовлетворительным. О современных возможностях повышения эффективности периоперационной аналгезии рассказал в своем докладе заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий.

Профессор подчеркнул, что, несмотря на стремительные темпы развития современной анестезиологии, острая послеоперационная боль и по сей день считается нерешенной проблемой даже для систем медицинской помощи передовых стран мира. Трудности обеспечения эффективного контроля послеоперационной боли у большинства хирургических пациентов наглядно подтверждаются данными систематических обзоров. Большие исследования, проведенные H. McQuay и соавт. в период с 1993 по 2012 гг., демонстрируют, что распространенность недолеченной интенсивной послеоперационной боли практически продолжает оставаться на одном и том же уровне.

Согласно отчету Национального института здоровья (США, 2011) около 80% пациентов жалуются на послеоперационную боль, а менее 50% больных получают адекватную аналгезию. Причин сложившейся ситуации достаточно много.

D. Nasi и соавт. (2011), которые провели анализ хирургического лечения пациентов в 301 клинике, показали, что в 45% случаев отсутствовали письменные протоколы по периоперационной аналгезии. Наиболее частым методом послеоперационного обезболивания была внутривенная контролируемая пациентом аналгезия (КПА), которая в 75% случаев назначалась самими хирургами. В связи с риском ошибок медицинским сестрам не разрешалось работать с перфузорами КПА в 38% клиник, с эпидуральными катетерами – в 57% и перинервальными катетерами – в 79%. Таким образом, применение перечисленных методов аналгезии существенно ограничивалось.

Среди причин субоптимального устранения послеоперационной боли D. Benhamou и соавт., проанализировав работу 746 клиник Европы, выделили отсутствие оценки боли (34% случаев), отсутствие документации (56% случаев), отсутствие письменных протоколов (75% случаев).

Ситуация усугубляется отсутствием универсальных методов аналгезии, позволяющих обеспечить адекватное обезболивание наряду с высокой безопасностью применяемых препаратов. Ранее широко применяемые методики периоперационной аналгезии в свете новых данных доказательной медицины все чаще подвергаются критике.

Согласно мнению известного шведского специалиста в области изучения послеоперационной боли N. Rawal (2016) эпидуральная аналгезия уже не считается стандартом послеоперационного обезболивания, а мультимодальная аналгезия вызывает много риторики и имеет недостаточную доказательную базу. На сегодняшний день единственным методом мультимодальной аналгезии, продемонстрировавшим высокую эффективность в клинических исследованиях, является сочетание внутривенного парацетамола с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Выбор конкретной схемы периоперационной аналгезии зависит от интенсивности боли. В настоящее время эксперты рекомендуют применять ступенчатый подход к обезболиванию, более известный как «аналгетическая лестница». Он предусматривает стартовое назначение ненаркотических аналгетиков (НПВП, парацетамол, габапентиноиды и др.) с последующим добавлением по мере необходимости опиатов. Если на фоне монотерапии НПВП боль купируется недостаточно, их аналгетический эффект сначала усиливают за счет добавления парацетамола, габапентиноидов, кетамина, использования местных и регионарных техник анестезии и только потом – опиатов.

Благодаря выраженному аналгетическому эффекту препараты опиоидного ряда продолжают оставаться важным компонентом медикаментозных схем купирования выраженной послеоперационной боли. В то же время не следует забывать, что их самостоятельное применение ассоциируется с высоким риском развития таких побочных эффектов, как избыточная седация, угнетение дыхания, тошнота, рвота, угнетение перистальтики кишечника, задержка мочи, гипералгезия, кожный зуд, гипотензия, зависимость. Серьезной проблемой считается угнетение иммунитета и повышение риска метастазирования на фоне введения опиоидов. Поэтому рекомендуемые сегодня техники обезболивания предполагают разумное ограничение использования опиоидов и уменьшение их суммарных доз. Достичь этой цели позволяет рациональное сочетание нескольких опиоидных аналгетиков: совместное использование опиоидов с налоксоном, частичных агонистов-антагонистов опиоидов (налбуфин) вместе с морфином. Например, показано, что комбинация морфина с низкими дозами налбуфина при КПА снижает частоту тошноты и рвоты без влияния на качество аналгезии и потребность в КПА в гинекологической хирургии (Y.C. Yeh, 2009).

Снизить дозу опиоидов позволяет применение упреждающей аналгезии, а также совместное назначение с опиоидами антагонистов NMDA-рецепторов, габапентиноидов, альфа-2 агонистов, НПВП, парацетамола, использование регионарных техник, а также внутривенного лидокаина (мультимодальная аналгезия).

Очень важным компонентом терапии послеоперационной боли считается контроль воспалительного ответа, вызванного интраоперационным повреждением тканей. Поэтому согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов (ASA, 2012) при отсутствии противопоказаний все пациенты должны получать в круглосуточном режиме НПВП или парацетамол. Предпочтение следует отдавать совместному назначению НПВП и парацетамола, что позволяет усилить аналгезию. Парацетамол обладает выраженным антипиретическим и аналгетическим действием, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Важно подчеркнуть, что парацетамол является безопасным препаратом, частота побочных эффектов которого сопоставима с плацебо. На сегодняшний день данный препарат является единственным аналгетиком, показанным для лечения боли у беременных и пациенток во время лактации.

В отличие от НПВП парацетамол не повышает кровоточивость, не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ, не вызывает диспепсию и повреждение почек. Конечно, селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются низким риском гастроинтестинальных осложнений, однако на практике все оказывается не так просто. Дело в том, что многие пациенты с целью вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений длительно принимают ацетилсалициловую кислоту, которая необратимо блокирует ЦОГ-1. В таком случае дополнительное назначение еще одного НПВП приводит к стремительному росту частоты гастропатий, вплоть до серьезных гастроинтестинальных кровотечений. То есть перед назначением НПВП следует обязательно уточнить, не принимает ли пациент еще какой-либо из препаратов данного класса. И если да – от назначения НПВП в качестве аналгетика следует отказаться, отдавая предпочтение тому же парацетамолу или аналгетикам из других групп.

Для послеоперационной аналгезии более удобно применение внутривенных форм парацетамола, обеспечивающих быстрое развитие аналгетического эффекта.

Так, при внутривенном введении парацетамола время до наступления клинически значимой аналгезии составляет 8 мин, время до достижения максимальной аналгезии – 15 мин, что в разы меньше по сравнению с пероральным приемом препарата. Аналгетический эффект длится 4-6 часов.

В ноябре 2010 г. FDA подтвердила безопасность внутривенного парацетамола в полимодальных протоколах с опиатами для лечения средней и сильной боли с опиатами, а также как монопрепарата для лечения боли слабой и средней силы. В Украине внутривенный парацетамол представлен препаратом Инфулган фармацевтической компании Юрия Фарм.

По мнению многих ведущих специалистов, при отсутствии противопоказаний внутривенный парацетамол следует максимально широко использовать в периоперационном периоде. Имеющиеся на сегодняшний день доказательства позволяют утверждать, что назначение внутривенного парацетамола целесообразно при любых оперативных вмешательствах, поскольку позволяет обеспечить адекватною аналгезию (в режиме моно- либо мультимодальной терапии) и контроль над воспалением на фоне высокой безопасности лечения.

При необходимости назначения НПВП преимущество следует отдавать селективным ингибиторам ЦОГ-2. На сегодняшний день опубликовано достаточно много работ, демонстрирующих эффективность НПВП, применяемых в качестве упреждающей аналгезии (назначение препарата до выполнения хирургического разреза). В частности, было показано, что однократная доза парекоксиба имеет значительный опиатсберегающий эффект после аортокоронарного шунтирования (M.W. Khalil et al., 2004). Риск развития язв ЖКТ при кратковременном использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопоставим с плацебо. Следует учитывать, что риск побочных эффектов на фоне использования неселективных НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 повышается при патологии почек, гипокалиемии, гипотензии, использовании нефротоксических препаратов и ингибиторов АПФ.

В последнее время значительных изменений претерпела регионарная аналгезия. Целесообразность широкого использования эпидуральной аналгезии, которая длительное время демонстрировала исключительную эффективность, в связи с риском развития осложнений подвергается сомнению. Многие специалисты считают, что для получения сопоставимого аналгетического эффекта необходимо использовать менее инвазивные методы. На сегодняшний день к альтернативам эпидуральной аналгезии относят паравертебральный блок при торакотомии, блоки периферических нервов для эндопротезирования крупных суставов, внутривенный лидокаин для колоректальных операций, инфузии через катетер, установленный в рану для различных процедур, блокаду поперечной фасции живота при операциях с вовлечением брюшной стенки.

К сожалению, сегодня мало кто из хирургов использует метод местной инфильтрационной анестезии. В наших работах было показано, что подкожная инфильтрация места хирургического разреза 0,25% бупивакаином (на примере абдоминальной гистерэктомии) не только приводит к более эффективному контролю послеоперационной боли, но и предупреждает развитие воспалительной реакции. Известно, что поверхностный соматический компонент боли во многом определяет возможность активного движения, поэтому использование местных анестетиков способствует ранней активизации пациента и способствует более быстрой реабилитации.

Местные инфильтрационные техники демонстрируют высокую эффективность при оперативных вмешательствах определенных локализаций. Например, периартикулярная инъекция и блок канала аддуктора являются эффективным и безопасным методом анестезии при эндопротезировании коленного сустава. Проведенные исследования демонстрируют, что однократный блок канала аддуктора эффективнее однократной блокады бедренного нерва, а продленный блок канала аддуктора эффективнее продленного блока бедренного нерва.

Таким образом, лечение послеоперационной боли продолжает оставаться актуальной и нерешенной проблемой. Ключевым требованием, предъявляемым на сегодняшний день к послеоперационной аналгезии, является адекватное обезболивание при минимальном риске побочных эффектов, прежде всего за счет ограничения использования наркотических аналгетиков, уменьшения их доз или даже полного отказа от их применения при наличии такой возможности. Достижению этих целей способствует назначение упреждающей аналгезии (то есть назначение аналгетика до хирургического разреза) и мультимодальной аналгезии, которая подразумевает сочетанное использование препаратов с различным механизмом действия: внутривенного парацетамола, НПВП, габапентиноидов, кетамина, регионарных техник. Если с помощью перечисленных методов не удается достичь адекватного обезболивания, рекомендуется назначить КПА в режиме продленной внутривенной инфузии опиатов.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

О.Ю. Усенко, д.мед.н., професор, заслужений лікар України, керівник відділу хірургії стравоходу, шлунка та кишечника, директор Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова;
А.В. Сидюк, д.мед.н., провідний науковий співробітник, **А.С. Клімас**, лікар-хірург, **О.О. Калашніков**, к.мед.н., лікар-хірург,
О.Є. Сидюк, науковий співробітник, Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАН України

Можливості відеоторакоскопічного видалення новоутворень середостіння на прикладі клінічного випадку

Пухлини середостіння є одним із найбільш складних розділів у торакальній хірургії та онкології. Незважаючи на те що пухлини середостіння трапляються рідко (близько 3-7% у структурі пухлинних захворювань грудної клітки), вони продовжують залишатися цікавою діагностичною і терапевтичною проблемою для торакальних хірургів (О.М. Білий, 2004; Akshatha Rao Aroor, 2014). Актуальність проблеми зумовлена тим, що ембріо- та гістогенетична різноманітність пухлин середостіння, їх топографо-анатомічні особливості, своєрідність клінічної картини ускладнюють діагностику й уточнення нозологічної належності патологічних процесів цієї ділянки (З.О. Мачаладзе, 2008; S. Juanpere et al., 2013).

О.Ю. Усенко

Дані щодо співвідношення доброта злоякісних новоутворень неоднозначні. Так, за даними M. Vaziri та співавт. (2009), Akshatha Rao Aroor та співавт. (2014), злоякісні пухлини середостіння більш поширені, ніж доброякісні, і становлять 60 і 68,57% випадків відповідно, тоді як у більш ранніх повідомленнях ця частота фіксувалась на рівні 25-49% (K.S. Azarow et al., 1993; M. Wongsangiem et al., 1996). Щодо більшої поширеності доброякісних пухлин зазначалося у дослідженнях, проведених R.D. Davis і співавт. (1987) та V.O. Adegboye і співавт. (2003),– 58 і 57% відповідно.

За останні десятиліття спостерігається збільшення кількості пухлин середостіння майже вдвічі, переважно за рахунок зростання кількості лімфатичних пухлин (В.С. Шавлохов, 2009; N. Pearce та співавт., 2005).

У лікуванні пухлин середостіння тривалий час застосовували і застосовують дотепер стандартні методи оперативних втручань, які проводять через стернотомічний чи торакотомічний доступи. Вони вважаються досить травматичними й супроводжуються значною кількістю післяопераційних ускладнень, що пов'язано з топографо-анатомічними особливостями переднього середостіння. На сьогодні в лікуванні середостіння дедалі більшої популярності набуває мініінвазивний метод відеоторакоскопічної хірургії, який за підсумками численних досліджень був визнаний ефективною діагностичною і терапевтичною альтернативою (L.M. Cirino et al., 2000; R.D. Shah, T.A. D'Amico, 2014; Gonzalez-Rivas, 2016). Торакоскопія (особливо відеоторакоскопія) дає змогу детально візуалізувати медіастінальну пухлину, визначити її поширеність, зв'язок з оточуючими органами і тканинами, виконати прицільну біопсію її різних відділів і встановити морфологічний діагноз у понад 90,0% досліджень (Т.Н. Борисова и др., 2014).

Засновником торакоскопії як ендоскопії внутрішньої порожнини грудної клітки вважають H.C. Jacobaeus, який у 1910 році використав модифікований цитоскоп для зменшення спайок у плевральній порожнині та колапсу легені при туберкульозі. Два важливих наукових прориви наступних десятиліть дали змогу покращити хірургічну техніку. Перший – запровадження у 1960-ті роки окремої вентиляції легень, що дало змогу проводити процедури з невентильованою легенею, і другий – використання відеокамери до хірургічної оптики, що забезпечило передачу зображення на екран телевізора у збільшеному вигляді. Відтоді в торакальній хірургії за кордоном почали використовувати абревіатуру VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) і ВТСХ (відеоторакоскопічна хірургія) – у нашій країні (J.B. Brodsky та співавт., 2000; J. Deslauriers та співавт., 2002).

Спершу, в період між 1992 і 2002 роками, показаннями до VATS були діагностичні процедури (плевроскопія, медіастеноскопія, біопсія легень, плевральна біопсія, медіастенальна біопсія) і малі торако-хірургічні процедури (симпатектомія, пневмоторакальна хірургія, Nuss-хірургія). З 2002 року техніку VATS широко використовують не лише для діагностики середостіння, легень і плевральних захворювань, а й для виконання великих торакальних хірургічних процедур, таких як резекція стравоходу або всієї легені (лобектомія, пневмонектомія, езофагектомія, тімектомія).

Розвиток мініінвазивної хірургії сприяв тому, що в країнах західної Європи та США почала зростати кількість мініінвазивних втручань: за даними різних авторів, кількість відеоторакоскопічних операцій сягнула 25-30% серед хворих, що потрапляють у торакальні відділення (D.M. Hansell et al., 2009; R.D. Shah et al., 2014).

Відеоторакоскопічні втручання дозволяють досягти майже 100% верифікації діагнозу в пацієнтів з пухлинами середостіння (L.M. Cirino et al., 2000), а кількість післяопераційних ускладнень під час використання відеоторакоскопії становить усього 2,7-4% (M.P. Lochowski, J. Kozak, 2014). Ускладнення після VATS можуть статися під час операції і, як правило, пов'язані з основним захворюванням, тоді як ускладнення в післяопераційному періоді найчастіше пов'язані із самим методом (J. LoCicero, 1993). Ускладнення процедур VATS можуть відбуватися зі змінною частотою при різних захворюваннях. Найбільш частим ускладненням є тривалий післяопераційний витік повітря. Іншими значними ускладненнями є кровотечі, інфекції, післяопераційні болі та рецидиви. Найбільш важливими факторами ризику тривалого витоку повітря є емфізема, пневмоторакс, вік старше 70 років, чоловіча стать і обсяг форсованого видиху за 1 с ($ОФВ_1$) <70% (A. Brunelli et al., 2004). До факторів ризику інфекції після процедури VATS належать наявність пухлини, пригнічення імунітету, наявність інфекції до початку лікування VATS, тривале перебування в стаціонарі до операції, наявність центрального катетера (D.N. Nan et al., 2011), а також хронічні обструктивні захворювання легень і $ОФВ_1$ <70% (A. Imperatori et al., 2008). Рецидив є ускладненням, що строго пов'язаний із хірургічною технікою. Ризик виникнення цього ускладнення збільшується при лікуванні мезотеліоми, метастазів саркоми або меланоми та злоякісного плеврального випоту у VATS. Використання коагуляції рани знижує ризик розвитку цього ускладнення (K. Parekh et al., 2001).

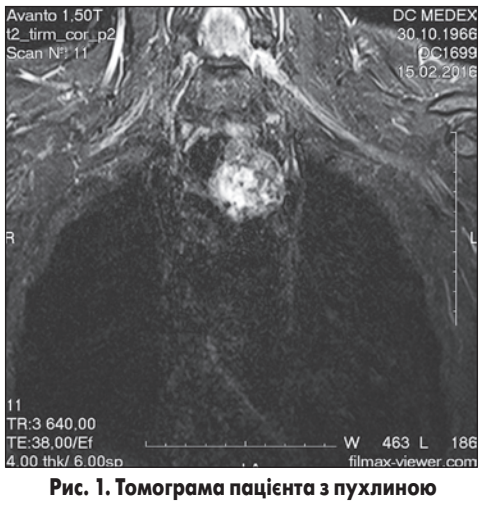


Рис. 1. Томограма пацієнта з пухлиною передньо-верхнього середостіння

Відповідно до класифікації D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien (2004) ускладнення поділяють на 5 категорій. Перші дві категорії включають незначні ускладнення: I – не становлять небезпеки для життя, не потребують лікування і не подовжують тривалість госпіталізації у середньому більш ніж удвічі, II – потенційно небезпечні для життя, потребують лікарської терапії, парентерального харчування або переливання. У III категорії – пацієнти з небезпечними для життя ускладненнями, потребують госпіталізації, діагностичних ендоскопічних процедур або повторної операції. До IV категорії належать серйозні загрозливі для життя ускладнення із залишковою або тривалою непрацездатністю. V категорія – смерть пацієнта.

Зазначимо, що, незважаючи на велику кількість типів ускладнень, вони зустрічаються рідко і їх можна уникнути за рахунок правильного підбору пацієнтів і володіння відповідною хірургічною технікою (M.P. Lochowski, J. Kozak, 2014).

Розвиток мініінвазивних хірургічних втручань сприяв застосуванню VATS при таких розладах, як грудні пухлини середостіння і рак стравоходу.

У разі патології середостіння VATS найчастіше застосовують до нейрогенних пухлин, лімфатичних вузлів і пухлин переднього середостіння. Діагностичні процедури зазвичай здійснюють, коли інші діагностичні методи є негативними. Ускладнення після цих процедур є рідкісними. Привертає увагу лімфорея, яка трапляється в 1% випадків після процедур VATS у середостінні. Близько 50% випадків лімфореї можуть бути припинені шляхом застосування консервативного лікування: дренування плевральної порожнини та використання дієти з низьким умістом тригліцеридів (A. Imperatori et al., 2008). Якщо таке лікування виявиться неефективним, тактикою вибору є перев'язка грудної протоки через праву плевру. Лікування можливе з використанням техніки VATS (A. Watanabe et al., 2007).

Як зазначають M.R. Asgary та співавт. (2014), серед пацієнтів з пухлиною середостіння незначно переважають чоловіки (56,4%), більшість із них перебувають між третьою і п'ятою декадами життя. Зазначені автори виявили ходжкінську лімфому у 30,7%, тімому – у 13,8% і лімфому Ходжкіна – у 12,9% випадків. 78,2% пухлин локалізувались у передньому середостінні, а далі в порядку зменшення частоти – в задньому і середньому середостінні. Дослідження показало, що лімфома і тімома були більш поширені в передньому середостінні, а нейрогенні пухлини – в задньому середостінні. Найбільш поширеними в порядку зменшення частоти симптомами були кашель, задишка і лихоманка (M.R. Asgary et al., 2014).

Вищенаведені дані свідчать про те, що застосування відеоторакоскопічних втручань є актуальним вирішенням питань більш ефективного та безпечного лікування, а також діагностики захворювань середостіння.

Клінічний випадок

Пацієнтка А., 1966 р.н., госпіталізована у НІХТ ім. О.О. Шалімова зі скаргами на дискомфорт за грудиною, відчуттям нестачі повітря. З анамнезу відомо, що в 2014 році пацієнтка скаржилася на болі в грудному та шийному відділі хребта, у зв'язку з чим їй було виконано МРТ-дослідження грудного та шийного відділу хребта, під час якого і було діагностовано новоутворення середостіння. В умовах клініки хворій проведено обстеження.

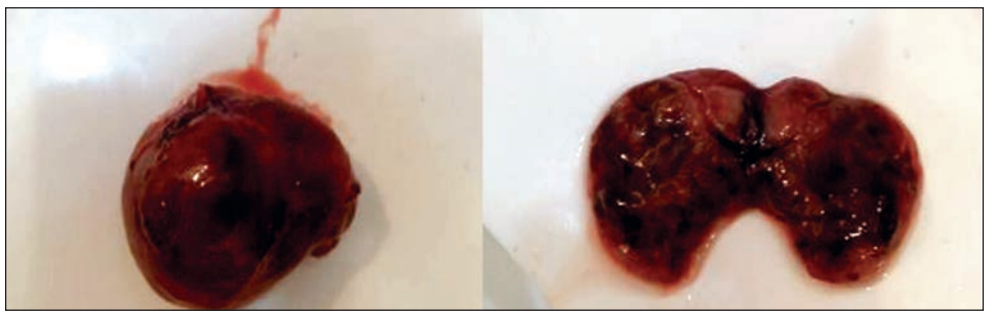


Рис. 2. Макроскопічний препарат видаленої пухлини: А – вигляд цілісної пухлини; Б – вигляд пухлини у розрізі

Загальний аналіз крові: еритроцити – $4{,}98\times10^{12}$/л, гемоглобін – 135 г/л, кольоровий показник – 0,8, лейкоцити – $4{,}5\times10^{9}$/л, тромбоцити – 139×10^{9}/л, ШОЭ – 6 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 78,7 г/л, загальний білірубін – 8,1 мкмоль/л, прямий білірубін – 2,1 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 19 мОд/л, аспартатамінотрансфераза – 23 мОд/л, α-амілаза – 49 мОд/л, сечовина – 4,0 ммоль/л, креатинін – 68,6 мкмоль/л, глюкоза – 6,7 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час – 11,0 с, протромбіновий індекс – 95%, міжнародне нормалізоване співвідношення – 1,0; фібриноген – 4,4 г/л.

МРТ: Загрудинно на рівні верхнього середостіння візуалізується об'ємний утвір гетерогенної структури, що неоднорідно накопичує гадолінієвий агент та має у своїй структурі включення гіперінтенсивного МР-сигналу на T1WI (кальцинати?), розміри 37,7×31,6×36,4 мм. Утвір розташований ліворуч від трахеї, дислокуючи її, і прилягає до дуги аорти (рис. 1).

Прийнято рішення про виконання відеоторакоскопічного видалення пухлини передньо-верхнього середостіння.

Хід операції. Виконано інтубацію трахеї двопросвітною інтубаційною трубкою 35F. Розпочато однолегеневу вентиляцію. У грудну клітку зліва введено 4 троакари: у VIII міжребер'я – 15 мм, у VII міжребер'я – 10 мм, у V міжребер'я – 5 мм, у IV міжребер'я – 5 мм. Під час ревізії явної органічної патології в лівій половині грудної клітки не виявлено. Після розтину медіастинальної плеври нижче рівня діафрагмального нерва, вище дуги аорти виявлено щільно-еластичне пухлиноподібне утворення до 4 см у діаметрі в капсулі, розташоване на судинах дуги аорти (лівої підключичної і лівої загальної сонної артерій). Тупим шляхом і за допомогою ультразвукового скальпеля Harmonic утворення мобілізовано і видалено в єдиному блоці з капсулою. Контроль гемостазу по ходу операції – сухо. Пухлина видалена з грудної порожнини в контейнері. Дренування плевральної порожнини зліва. Легеня розправилась. Пошарові шви ран. Асептичні пов'язки. Одразу після оперативного втручання оглянули препарат макроскопічно (рис. 2, А, Б).

Патогістологічний висновок: ектопія тканин щитоподібної залози з ознаками макро- та мікрофолікулярного колоїдного зобу.

Післяопераційний період протікав відповідно до обсягу оперативного втручання. На 4-ту добу після операції пацієнтку було виписано в задовільному стані.

Висновки та перспективи подальших розробок

Відеоторакоскопічне видалення новоутворень середостіння – безпечний та ефективний метод лікування хворих такого контингенту, що дає змогу скоротити перебування пацієнта в стаціонарі й зменшити кількість післяопераційних ускладнень після торакальних оперативних втручань.

Прагнення спеціалістів – науковців і практиків – розширити показання відеоторакоскопічного методу й обґрунтувати доцільність його застосування в різних розділах торакальної хірургії зумовлене зростанням популярності мініінвазивної хірургії у зв'язку зі значно меншою його травматичністю порівняно із загальноприйнятою торакотомією, яка нерідко перевищує сам етап видалення пухлини.

Література

1. Білий О.М. Оптимізація діагностики та лікування пухлин середостіння, що зустрічаються найчастіше: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н.: спец. 14.01.07 «Онкологія» / О.М. Білий.– Донецьк, 2004.– 20 с. 2.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных опухолями средостения и вилочковой железы [Электронный ресурс] / [Борисова Т.Н., Бредер В.В., Горбунова В.А. и др.].– Москва, 2014.– 64 с.– Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/48.pdf.
3. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 «Онкология» / З.О. Мачаладзе.– М., 2008.– 51 с. 4.
4. Шавлохов В.С. Хирургические вмешательства в диагностике и терапии лимфатических опухолей средостения и легких: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед.наук: спец. 14.00.29 «Гематология и переливание крови», 14.00.27 «Хирургия» / В.С. Шавлохов.– Москва, 2009.– 40 с. 5.
5. A diagnostic approach to the mediastinal masses / Sergi Juanpere, Noemi Canete, Pedro Ortuno [et al.] // Insights Imaging.– 2013.– Vol. 4 (1).– P. 29-52.
6. A Study of Clinical Characteristicsof Mediastinal Mass / Akshatha Rao Aroor, Rama Prakasha S., Shubha Seshadri [et al.] // J. Clin. Diagn. Res.– 2014.– Vol. 8 (2).– P. 77-80.
7. Brodsky J.B. Video-assisted thoracic surgery / J.B. Brodsky, E. Cohen // Curr. Opin. Anaesthesiol.– 2000.– Vol. 13.– P. 41-5.
8. Davis R.D. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results / R.D. Davis, H.N. Oldham, D.C. Sabiston // Ann. Thorac. Surg.– 1987.– Vol. 44.– P. 229-37.
9. Deslauriers J. Thoracoscopy for diagnosis and staging. Pearson's thoracic & esophageal surgery / J. Deslauriers, C. Sirois.– Philadelfia: Churchill Livingstone, 2002.– P. 103-15.
10. Diagnosis and treatment of mediastinal tumors by thoracoscopy / L.M. Cirino, J.R. Milanez de Campos, A. Fernandez [et al.] // Chest.– 2000.– Vol. 117 (6).– P. 1787-92.
11. Diagnosis and Treatment of Mediastinal Tumors by Thoracoscopy / Luis Marcelo Inaco Cirino, Jose Ribas Milanez de Campos, Angelo Fernandez [et al.] // Chest.– 2000.– Vol. 117, Issue 6.– P. 1787-1792.
12. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // Ann. Surg.– 2004.– Vol. 240.– P. 205-13.
13. Epidemiology of Mediastinal Tumors during Six Years (2006-2012) in Rasht City / M.R. Asgary, M. Aghajanzadeh, H. Hemmati, M. Jafari // Emergencias.– 2014.– Vol. 2.– P. 88-94.
14. Imaging of Diseases of the Chest / D.M. Hansell, D.A. Lynch, H. Page McAdams, A.A. Bankier [5th edition].– 2009.– 1208 p.
15. Lochowsk M.P. Video-assisted thoracic surgery complications / M.P. Lochowski, J. Kozak / Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.– 2014.– Vol. 9 (4).– P. 495-500.
16. Lochowski M.P. Video-assisted thoracic surgery complications / M.P. Lochowski, J. Kozak // Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.– 2014.– Vol. 9 (4).– P. 495-500.
17. LoCicero J. 3rd credentialing issues and complications of video-assisted thoracic surgery / J. LoCicero // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.–1993.– Vol. 5.– P. 303-4.
18. Nosocomial infection following video-assisted thoracoscopic surgery / D.N. Nan, M. Fernandez-Ayala, C. Farinas-Alvarez [et al.] // Rev. Esp. Quimioter.– 2011.– Vol. 24.– P. 217-22.
19. Pearce N. Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma / N. Pearce, D. McLean // Scand. J. Work Environ. Health.– 2005.– Vol. 31 (Suppl 1).– P. 18-25.
20. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery / A. Imperatori, N. Rotolo, M. Gatti [et al.] // Int. J. Surg.– 2008.– Vol. 6 (suppl 1).– S. 78-81.
21. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy / A. Brunelli, M. Monteverde, A. Borri [et al.] // Ann. Thorac. Surg.– 2004.– Vol. 77.– P. 1205-10.
22. Presentation of primary mediastinal masses in Ibadan / V.O. Adegboye, A.O. Ogunseyinde, M.O. Obajimi [et al.] // East African Medical. Journal.– 2003.– Vol. 80.– P. 484-7.
23. Primary mediastinal masses. A comparison of pediatric populations / Azarow K.S., Pearl R.H., Zurcher R. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1993.– Vol. 106.– P. 6772.
24. Shah R.D. Modern impact of video assisted thoracic surgery / R.D. Shah, T.A. D'Amico / J. Thorac. Dis.– 2014.– Vol. 6 (Suppl 6).– S. 631-636.
25. Shah R.D. Modern impact of video assisted thoracic surgery / R.D. Shah, T.A. D'Amico // J. Thorac. Dis.– 2014.– Vol. 6 (Suppl 6). – S. 631-6. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.02.
26. Supradiaphragmatic thoracic duct clipping for chylothorax through left-sided video-assisted thoracoscopic surgery / A. Watanabe, T. Koyanagi, S. Nakashima, T. Higami // Eur. J. Surg.– 2007.– Vol. 31.– P. 313-4.
27. Uniportal thoracoscopic surgery: from medical thoracoscopy to non-intubated uniportal video-assisted major pulmonary resections / Diego Gonzalez-Rivas // Annals of Cardiothoracic Surgery.– 2016.– Vol. 5 (2).– P. 85-91.
28. VATS port site recurrence: a technique dependent problem / K. Parekh, V. Rusch, M. Bains [et al.] // Ann. Surg. Oncol.– 2001.– Vol. 8.– P. 175-8. VATS port site recurrence: a technique dependent problem / K. Parekh, V. Rusch, M. Bains [et al.] // Ann. Surg. Oncol.– 2001.– Vol. 8.– P. 175-8.
29. Vaziri M. Mediastinal masses: Review of 105 cases / M. Vaziri, A. Pazooki, L. Zahedi-Shoolami // Acta Medica Iranica.– 2009.– Vol. 47.– P. 297-300.
30. Wongsangiem M. Primary tumours of the mediastinum: 190 cases analysis (1975-1995) / M. Wongsangiem, A. Tangthangtham // J. Med. Assoc. Thai.– 1996.– Vol. 79.– P. 689-97.

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрпошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

МАТЕРИАЛ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ

LACERTA® используется для FTR-методики (Fast Tissue Regeneration, 2011) в комплексном лечении трофических язв, пролежней, свищей

Узнай больше на сайте:
www.lacerta.in.ua

- запатентованная методика лечения;
- проводится в амбулаторных условиях;
- не требует специфического инструментария, анестезиологической поддержки или операционного помещения.

Заявку на обучение FTR-методике отправляйте по адресу:
LACERTA@uf.ua звоните **(044) 386 10 22** или **(050) 310 10 22**

FTR Fast Tissue Regeneration

«Материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (ЛАЦЕРТА®)» Состав: 1,5% материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (Лацерта®), объемом 1 мл содержит: гиалуронат натрия 15,0 мг; Сукцинатный буфер pH 7,4 до 1,0 мл. Показания. Восполнение утраченных объемов при дефектах кожи (раны, ожоги, трофические язвы, пролежни, свищи и др.). Противопоказания. Гиперчувствительность к гиалуроновой кислоте; Беременность и лактация; Пациенты в возрасте 18 лет. Побочные реакции. Покраснение, отеки, гематомы, зуд, незначительная боль в области инъекции. Эти побочные реакции носят временный характер и обычно проходят в течение 72 часов после инъекции.
ООО «Юрия-Фарм» Украина, 03680, г. Киев, ул. М. Амосова, 10, т/ф +3 (044) 275-92-42. www.uf.ua
Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. РС МОЗ Украины № 13569/2014 от 14.02.2014. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией о применении материала.

В.В. Аландаренко, врач высшей категории, заведующий отделением гнойно-септической хирургии, Черниговская городская больница № 2

Лацерта – новый подход к лечению трофических язв нижних конечностей

Термин «трофическая язва» (ТЯ), широко распространенный в клинической практике, носит собирательный характер и не имеет регистра в международной классификации болезней. Это состояние, известное врачам на протяжении многих столетий, продолжает оставаться одной из нерешенных проблем медицины.

В.В. Аландаренко

По данным академика В.С. Савельева (2011), этиология ТЯ выглядит следующим образом:

- варикозные – 52%;
- артериальные – 14%;
- смешанные – 13%;
- посттромбофлебитические – 7%;
- посттравматические – 6%;
- диабетические – 5%;
- нейротрофические – 1%;
- прочие – 2%.

Долгие годы тонкие механизмы патогенеза ТЯ и процессов заживления ран вообще оставались неизвестными, что, в свою очередь, обусловливало отсутствие заметного прогресса в разработке эффективных методов местного лечения. Однако в последние два десятилетия ситуация изменилась.

Роль гиалуроновой кислоты в организме человека

Гиалуроновая кислота (ГК) – один из значимых компонентов межклеточного матрикса (ММ) – была открыта в 30-е годы XX века и долгое время рассматривалась в качестве пассивной аморфной составляющей, которая заполняет промежутки между клетками и белковыми (коллагеновыми, эластиновыми) волокнами, а также благодаря способности к деполимеризации обеспечивает адекватную гидратацию тканей. Со временем было обращено внимание на то, что у эмбриона, межклеточные пространства которого не содержат волокон, а состоят преимущественно из ГК, заживление экспериментальных ран происходит без образования рубца. Более того, была установлена важная роль ГК в эмбриональном морфогенезе: при генетическом дефекте ГК-синтазы не происходит формирование сердца, вследствие чего наступает гибель эмбриона на ранних стадиях развития. Формирование нервной трубки, рост аксонов, процессы миелинизации также зависят от присутствия ГК.

Дальнейшее изучение этого вещества позволило установить его функции в постнатальном периоде. В первую очередь это обеспечение гомеостаза неповрежденной ткани (благодаря поддержанию оптимальной гидратации). Кроме того, находясь в полимеризованном состоянии, ГК играет роль свободного матрикса для клеток, мигрирующих в ММ, является скавенджером активных форм (свободных радикалов) кислорода (АФК) и азота (АФА) и оказывает противовоспалительное действие. ГК обнаружена во всех тканях, однако наиболее богаты ею стекловидное тело, суставной (гиалиновый) хрящ, а также голосовые связки детей раннего возраста. В количественном отношении более половины всей ГК сосредоточено в эпидермисе. Благодаря связи со специфическими рецепторами плазматической мембраны (CD44) ГК формирует своеобразный покров вокруг каждой клетки, обеспечивая как их защиту, так и питание. Особенно выражен этот покров вокруг кератиноцитов эпидермиса, достигая 5-10 мкм в толщину (R. Tammi et al., 1994). В настоящее время считают, что барьерные функции эпидермиса реализуются благодаря наличию этого ГК-покрова. В перечень защитных свойств ГК входит ее способность поглощать ультрафиолетовое и ионизирующее излучение. ГК-покров необходим также для процессов обновления, пролиферации и дифференциации кератиноцитов (J. Malaisse et al., 2014). Кроме того, высокое содержание полимеризованной ГК в эпидермисе ассоциируется с низким риском развития злокачественных поражений кожи (в том числе метастатического характера).

Гиалуроновая кислота и заживление ран

В неповрежденной ткани молекулы ГК рано или поздно подвергаются деградации под влиянием тканевых гиалуронидаз. Время полужизни этого полимера колеблется (в зависимости от интенсивности метаболизма в ткани) от <1 сут в сыворотке и эпидермисе до 2-3 недель в гиалиновом хряще. Однако при повреждениях интенсивность ее деградации возрастает. Оказалось, что олигосахаридные фрагменты, которые образуются при деградации ГК, играют роль триггерного механизма, включающего комплекс защитных реакций в ответ на повреждение. Если полимеризованная ГК обладает выраженными противовоспалительными свойствами, то продукты ее деградации оказывают прямо противоположное действие.

В настоящее время ГК рассматривается в качестве главной молекулы, обеспечивающей ранний ответ на повреждение, поскольку изменения в ее продукции, размере молекул и макромолекулярной организации – одни из первых признаков, которые удается определить при различных видах тканевого повреждения, включая ионизирующую радиацию (D. Jiang et al., 2011). Фрагментация ГК при повреждении происходит под влиянием различных факторов: экзогенных и эндогенных гиалуронидаз, лучистой энергии, а также АФК и АФА, в большом количестве образующихся в поврежденной ткани. Кроме того, в условиях повреждения изменяется активность собственных ГК-синтаз. Все это приводит к накоплению в месте повреждения большого количества ГК-фрагментов. Обладая более высоким по сравнению с полимеризованной ГК сродством к специфическим рецепторам на плазматической мембране, олигосахаридные фрагменты через внутриклеточные сигнальные механизмы вызывают активацию резидентных клеток, что при достаточных размерах повреждения приводит к развитию воспалительной реакции (A.C. Petrey et al., 2014).

Следует оговориться, что подобное явление кардинального изменения эффектов высокомолекулярного вещества при его фрагментации не является уникальным для ГК. Аналогичные наблюдения сделаны в отношении, к примеру, эмбриональных морфогенов и внеклеточных матрикинов, функция которых в тканях также меняется на противоположную при их деполимеризации. Кроме того, наряду с ГК при тканевом повреждении происходит фрагментация других компонентов ММ (протеогликаны, коллаген). Все вместе это инициирует так называемый DAMP (damage associated molecular patterns – молекулярный процесс, ассоциированный с повреждением), запускающий эволюционно выработанные механизмы реагирования на повреждение. Считается, что, не получив должного разрешения, эти механизмы становятся основой развития хронического воспаления и последующих фиброзных изменений (C. Tolg et al., 2012). Участие ГК в DAMP было доказано в экспериментах по изучению резаных ран кожи (R. Stern et al., 2008), сосудистого ответа на повреждение (T.N. Wight et al., 2011), а также для повреждения легких (D. Jiang et al., 2011). Связывание фрагментов ГК со специфическими рецепторами на поверхности клеток влияет на адгезивность, подвижность и митотическую активность последних (A.C. Petrey et al., 2014).

Однако фрагментация молекул ГК при тканевом повреждении также не бывает полной. Определенное количество полимеризованной ГК в результате синтеза ГК-синтазами сохраняется даже в очаге воспаления, играя благодаря своим противовоспалительным свойствам роль сдерживающего фактора, не позволяющего воспалительной реакции принять неуправляемый характер. Процесс реэпителизации реализуется через влияние ЭФР (эпидермальный фактор роста), который непосредственно стимулирует синтез ГК, обеспечивая растущие кератиноциты необходимым для их жизнедеятельности по-кровом. В эксперименте обнаружено ингибирующее влияние реэпителизации на регенерацию подлежащего слоя дермы. В тех случаях, когда реэпителизация ограничена, фиброз за счет элементов дермы развивается раньше и в значительно большей степени. У мышей с генетически обусловленным усилением реэпителизации наблюдается меньшая интенсивность воспаления и значительно меньшая степень фиброзных изменений. Наоборот, блокада реэпителизации способствует накоплению миофибробластов in situ и развитию выраженных рубцов при хронизации фиброзного процесса. Показано, что именно накопление молекул полимеризованной ГК в месте повреждения предотвращает дифференцировку миофибробластов и восстанавливает нормальную реэпителизацию (C. Tolg et al., 2012). Этот эффект отмечается как при стимуляции ГК-синтазы в ране, так и при экзогенном введении ГК. И в том и в другом случаях происходит подавление развития фиброза, а процесс заживления принимает черты, свойственные регенерации у эмбрионов (R.C. Caskey et al., 2013).

В противоположность этому в ряде исследований продемонстрирован значительный приток мигрирующих клеток из циркуляции под влиянием фрагментов ГК среднего и малого размера, что обеспечивает выраженность воспалительной реакции. В эксперименте на мышах изучена также динамика содержания продуктов деградации ГК в ране. Так, накопление ГК-фрагментов в ране удается зафиксировать уже к концу первых суток, а максимальное их содержание отмечается через 7 дней после повреждения (C. Tolg et al., 2012). Наряду с установленным фактом сосуществования в ране как полимеризованной ГК, так и ее фрагментов, что обеспечивает определенное равновесие процессов повреждения и регенерации, появляются сведения о разной степени сродства ГК-фрагментов различной длины к специфическим рецепторам (G. Kaya et al., 2006). В настоящее время благодаря появлению синтетических олигосахаридов ГК появилась возможность изучить этот вопрос в эксперименте. По мнению C. Tolg и соавт. (2014), в ближайшее время также станет возможным выяснение возможности различного влияния ГК-фрагментов на разные субпопуляции клеток, участвующих в заживлении ран. Однако глубокое понимание роли ГК в тонкой регуляции воспалительной реакции, ангиогенеза и активации фибробластов, каждый из которых является необходимым для эффективного процесса заживления ран, остается делом будущего.

Лацерта – новые возможности в лечении трофических язв

С учетом изложенного представлялось заманчивым попытаться создать на основе ГК препарат, способствующий заживлению ран в условиях нарушенной трофики. В Украине такой препарат создан и выведен на рынок усилиями компании «Юрия-Фарм». Символично название препарата – Лацерта, что в переводе с латинского означает «ящерица». Эти животные хорошо известны своей высокой способностью к регенерации. Препарат выпускается в виде 1,5% раствора ГК в сукцинатном буфере объемом 1 мл.

Лацерта активизирует миграцию и пролиферацию фибробластов, ускоряет их метаболическую активность, усиливает ангиогенез. Предназначен для использования в FTR-методике (Fast Tissue Regeneration) при лечении длительно существующих дефектов покровных тканей (трофических язв, пролежней, свищей). Может применяться как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами лечения.

Следует заметить, что, хотя препараты и биоматериалы на основе ГК разрабатываются сейчас во всем мире, клинических исследований по изучению их эффективности пока немного. Что касается Лацерты, то украинские специалисты уже накопили некоторый опыт использования этого препарата. В своей практике (В.В. Аландаренко и Т.В. Гаврилив, городская больница № 2, г. Чернигов) мы применяли Лацерту в сочетании с парциальными некрэктомиями при ТЯ нижних конечностей у 9 больных с осложненным сахарным диабетом (5), облитерирующим атеросклерозом (2), посттромбофлебитическим синдромом (2). У 6 пациентов ТЯ локализовались на стопе, у 3 – на голени.

Введение Лацерты выполнялось в разовой дозе 1 мл, интервал между введениями 7 суток. Как правило, курс лечения состоял из 4 инъекций, 2 больным потребовалось 6. В результате применения препарата авторы наблюдали:

- начало процессов эпителизации в ране на 4-5-е сутки после первой инъекции (от 1 до 3 мм по периметру раны);
- выраженное уменьшение болевого синдрома после 2-3 инъекций;
- сокращение средней длительности госпитализации на 8,4 дня (первые 2-3 инъекции проводились в стационаре, остальные – амбулаторно).

Хороший результат (полное закрытие дефекта, исчезновение боли, курс лечения – 4 инъекции) был достигнут у 6 больных, удовлетворительный (неполное закрытие дефекта с явным уменьшением болевого синдрома) – в 2 случаях. Неудовлетворительный результат отмечен у 1 пациента с осложненным сахарным диабетом и локализацией дефекта на подошвенной поверхности пятки (после 6 некрэктомий с введением препарата процесс не был остановлен).

По мнению авторов, определяющими факторами конечного результата являются характер ангиопатии и дистальной полинейропатии, степень деструктивно-индуративных изменений в очаге поражения и локализация дефекта.

Авторы сделали вывод, что применение препарата Лацерта в комплексном лечении ТЯ позволяет значительно сократить сроки госпитализации, увеличить время ремиссии, стабилизировать течение заболевания, значительно улучшить качество жизни пациента.

М.П. Грицай, д.мед.н., професор, **Г.Б. Колов, В.М. Цокало**, к.мед.н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу

М.П. Грицай

В Україні щороку травмуються близько 2 мільйонів дорослого населення і понад 300 тисяч дітей. Серед головних причин смертності та у структурі первинної інвалідності в Україні наслідки травм стабільно посідають третє місце, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням. Щорічні економічні витрати держави в результаті травм становлять понад 5,2 млрд грн. Серед ушкоджень опорно-рухової системи близько 25% становлять відкриті переломи, які у 64% випадків супроводжуються ускладненнями, що призводять до обмеження якості життя і встановлення інвалідності. Щороку в Україні понад 20 тисяч потерпілих від травм стають інвалідами, з них близько 90% – особи працездатного віку [1].

Усі вищезазначені факти спонукають до проведення профілактичних заходів та удосконалення лікування потерпілих із травмами, у тому числі з переломами кісток. У цьому плані однією із сучасних тенденцій є розвиток і широке впровадження у практику травматолога-ортопеда сучасних методів остеосинтезу, спрямованих на скорочення термінів стаціонарного лікування, оптимізацію умов консолідації уламків кісток, забезпечення ранньої функції ушкодженої кінцівки, зниження рівня інвалідності та швидку соціальну адаптацію потерпілого [1, 2].

Починаючи з другої половини XX століття інтенсивне застосування імплантатів у травматології та ортопедії поряд зі значними перевагами у тактиці хірургічного лікування й подальшим поліпшенням якості життя пацієнтів в окремих випадках супроводжувалось інфекційними ускладненнями. Це зумовлено не тільки збільшенням частоти випадків тяжкої механічної травми, а і ятрогенними дефектами лікування, зміною спектра мікроорганізмів, здатних спричинити нагноєння, а також порушеннями діяльності імунної системи організму [2, 3]. Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу виникнення гнійних ускладнень фіксують в 1,2-75,4% випадків. Доволі часто (від 3 до 80% після відкритих переломів і близько 8% – після оперативного лікування закритих переломів із застосуванням імплантів) це завершується виникненням остеомієліту – найбільш грізного, тяжкого, складного і не завжди ефективного, а також фінансово витратного лікування. Понад 70% хворих на остеомієліт на тривалий час стають непрацездатними, піддаються оперативним втручанням по 5-10 і більше разів, із них майже 90% згодом стають інвалідами. Загальні витрати на лікування хворого на остеомієліт довгих кісток можуть сягати 500 тисяч євро [1].

Усі основні сучасні імплантати, які застосовують для остеосинтезу, можна поділити на дві великі групи. Це стрижні, які вводять у кістковомозковий канал (інтрамедулярні фіксатори), і пластини (накісткові фіксатори). Накістковий остеосинтез набув «слави» найбільш травматичного і з великою кількістю інфекційних ускладнень, навіть на сучасному рівні, яка перевищує відповідну після застосування інтрамедулярних фіксаторів: після відкритих переломів від 7 до 85%, після закритих – від 5 до 23%. У травматології та ортопедії залишається високою кількість ятрогенних ускладнень, які призводять до виникнення інфекції від 15 до 80% [1].

У літературних джерелах існує багато класифікацій інфекційного процесу, який виникає у разі застосування імплантів для остеосинтезу [3]. Останні два десятиліття велику кількість робіт було присвячено проблемі інфікування рани після хірургічного лікування – інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ), у закордонній літературі – surgical site infection (SSI). ІОХВ – інфекція області хірургічного розрізу органа чи порожнини, яка виникла в терміни до 30 діб після втручання без імплантації, або до одного року після операції з імплантацією [4]. Еквівалентом такого стану в статистичній класифікації міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) є такі пункти:

T84.5. Інфекція та запальна реакція, пов'язані з внутрішніми протезами суглоба;

T84.6. Інфекція та запальна реакція, пов'язані з внутрішнім фіксуючим приладом (будь-якої локалізації);

T84.7. Інфекція та запальна реакція, пов'язані з іншими внутрішніми ортопедичними протезними пристроями, імплантатами та трансплантатами.

За даними Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями США, частота ІОХВ становить 38% усіх випадків госпітальних інфекцій у хірургічних стаціонарах. Летальність у хірургічних пацієнтів з госпітальними інфекціями в 77% випадків зумовлена ІОХВ. Виникнення ІОХВ збільшує термін госпіталізації одного хворого на 7-10 діб, а вартість стаціонарного лікування пацієнта – на 2000-3152 долари США на день [4].

У Росії ІОХВ при планових операціях розвивається в 6,5% випадків і призводить до летальних наслідків після планових та екстрених операцій у 12 та 27% випадків відповідно [1, 4].

Незважаючи на удосконалення профілактичних заходів, суттєвого зменшення кількості ІОХВ не спостерігається. Причинами цього є такі чинники: більш складні й тривалі операції; зростання кількості пацієнтів старшого віку з тяжкими хронічними супутніми захворюваннями та імунодефіцитними станами; операції з масивною імплантацією; впровадження у клініку нових інвазивних діагностичних та лікувальних втручань; зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Загальноприйнятою є класифікація ІОХВ при ортопедичних втручаннях, розроблена Surgical Site Infection Surveillance Service (Служба нагляду за ІОХВ у Великій Британії). Так, згідно з цією класифікацією інфекції покривів тіла поділяють на поверхневі (шкіра, підшкірна жирова клітковина), глибокі (фасція, м'язи); порожнинні та органні (щодо анатомічних утворень – порожнина суглоба, кістка) [4].

Для встановлення ІОХВ сформульовано стандартні діагностичні критерії. При цьому достатньо наявності навіть однієї з таких ознак: гнійні виділення; висів збудника з отриманого матеріалу; абсцес або інші ознаки інфекції, які визначені під час повторної операції або рентгенологічного чи гістологічного дослідження.

У США (National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS) запропоновано індекс ризику інфекційних ускладнень, який визначають у балах за сумою трьох ознак: бала шкали ASA (фізичний статус пацієнта), контамінації рани та тривалості операції.

За кордоном триває велика робота з дослідження ІОХВ, що дає змогу вчасно виявити ускладнення й запобігти його прогресуванню. Крім того, діють стандартизовані профілактичні програми, що сприяє зменшенню кількості ІОХВ та, відповідно, покращенню результатів лікування хворих. На жаль, у нашій країні вивченню цього питання приділяється мало уваги, що призводить до хронізації ранніх форм інфікування, виникнення полірезистентних штамів мікрофлори та розвитку інших ускладнень. Тому в останніх публікаціях багатьох медичних центрів розглядаються можливості створення Національного реєстру ІОХВ. Щодо кількості ІОХВ після ортопедо-травматологічних втручань та перебігу цієї нозології, то повідомлень у вітчизняній літературі не знайдено.

У сучасній літературі багато уваги присвячено визначенню факторів ризику, які сприяють виникненню інфекції після оперативних втручань з імплантацією [3]. Серед найбільш поширених загальних факторів згадуються похилий вік; ожиріння; цукровий діабет; кортикостероїдна терапія; куріння; інфекційні процеси в інших органах; схильність до алергічних реакцій; порушення згортальної системи крові; запальні захворювання судин нижніх кінцівок; тривале перебування в стаціонарі; досвід хірурга; тривалий доопераційний ліжко-день; незадовільний санітарний стан лікувальної установи. Серед місцевих факторів, які збільшують ризик інфекції при остеосинтезі, наводяться такі: тяжкість травми; нестабільний або некоректний остеосинтез; ушкодження судин та нервів; повторні оперативні втручання тощо.

На переконливу думку переважної більшості авторів, існує пряма залежність між тяжкістю травми, її локалізацією та кількістю інфекційних ускладнень при остеосинтезі. Наприклад, множинні травми можуть збільшувати ризик виникнення інфекції на 3-27%, а поєднані – до 75%. При цьому зберігається чітка залежність від локалізації травми та ступеня ураження того чи іншого органа або системи [3].

Збільшення частоти інфікування при остеосинтезі визначено також при уламкових переломах. Тому їх лікування потребує досвіду й гарних знань лікаря-травматолога для оцінки стану уламків та вибору адекватної фіксації. Інші автори зауважують, що навіть при переломах типу С кількість інфікувань може бути невеликою і все залежить від стану м'яких тканин і травматичності втручання [5].

Велику роль у виникненні інфекційних ускладнень після остеосинтезу відіграє нестабільність фіксатора. Доведено, що у більш ніж половині випадків нестабільність призводить до розвитку остеомієлітичного процесу. Незважаючи на переконливість проведених досліджень, деякі автори вважають, що значення гематогенного шляху проникнення інфекції в ділянку імпланту перебільшене [2].

Найважливішим патогенетичним фактором у розвитку інфекційного процесу є порушення кровопостачання, що виникає унаслідок ушкодження кістки й навколишніх м'яких тканин при травмі та оперативному втручанні [6]. За спостереженням низки авторів, аваскулярність кісткової тканини після накісткового остеосинтезу має більш тривалий характер і може тривати до 6-9 місяців або бути фатальним для сегмента кістки.

Тим часом в асептичних умовах система кровопостачання довгих кісток має значні компенсаторні можливості. Джерелом відновлення кровопостачання при асептичному інфаркті стають епіметафізарні й періостальні судини. У разі приєднання інфекції – за первинним порушенням кровопостачання розвивається вторинна запальна блокада потенційних шляхів відновлення кровопостачання, що призводить до незворотного виключення кровопостачання кістки [5, 6].

Важливими у розвитку інфекційних ускладнень є організаційні (6,3%) й тактичні (8,1%) помилки при оперативному лікуванні переломів кісток [3]. Досі хворі з переломами кісток лікуються у відділеннях загальної хірургії центральних районних лікарень і навіть у дільничних лікарнях. При цьому остеосинтез хворим виконують лікарі, що не мають достатньої кваліфікації, кількість помилок у лікуванні переломів сягає 35,0%, а виникнення остеомієліту при оперативному лікуванні закритих переломів у неспеціалізованих відділеннях – близько 9,6% [7].

На думку багатьох авторів, соматичні причини інфекційних ускладнень під час лікування переломів довгих кісток виникають унаслідок недостатнього обстеження хворих у доопераційному періоді. Цукровий діабет, місцеві трофічні розлади оперованої кінцівки на тлі атеросклерозу артерій, наявність гнійничкових захворювань шкіри на оперованому сегменті кінцівки, хронічні вогнища інфекції в організмі, зниження імунної реактивності хворих тощо належать до ендогенних причин розвитку інфекційних ускладнень [9].

Клініко-лабораторні прояви інфекції після остеосинтезу

Існує багато варіантів перебігу гнійно-запального процесу. Найбільш частим варіантом прояву ІОХВ є тривалі виділення з ділянки післяопераційної рани або навколо рубця, що може свідчити про інфекцію. Проте в деяких випадках цей процес не пов'язаний з імплантом, а може бути викликаний наявністю стороннього тіла або інфікованої лігатури, трофічної виразки тощо. Відсутність чіткого розуміння локалізації цього процесу призводить до вибору неправильної тактики лікування.

Деякі дослідники вважають, що стійкий біль в оперованому сегменті у стані спокою може бути основною діагностичною клінічною ознакою інфекції, оскільки є найбільш частим симптомом інфекційного процесу й спостерігається у понад 90% хворих [3].

Інші автори вважають, що тільки наявність класичних клінічних симптомів, а саме гіперемія, підвищення температури, наявність фістули або рани, явно підтверджує діагноз інфекції. Такі симптоми, як, наприклад, лихоманка, локальна інфільтрація і набряк, є ознаками, що мають середню чутливість і специфічність та спостерігаються у менш ніж половини хворих [4].

У літературі описано симптоми, характерні для гострого прояву інфекції, які клінічно відповідають сепсису, – спостерігаються спонтанне підвищення температури, тахікардія, тахіпное, нерідко блювання.

Особливо гостро стоїть питання тривалої інтоксикації та розвитку септичного стану, оскільки вони є причиною соматичних ускладнень.

У більшості літератури критерієм оцінки вираженості інфекційного процесу є синдром системної запальної реакції (ССЗР), який характеризується двома або більше клініко-лабораторними ознаками, серед яких: підвищення температури тіла більше 38 °С або зниження менше 36 °С; тахікардія понад 90 ударів на хвилину; частота дихання понад 24 за 1 хвилину; підвищення рівня лейкоцитів периферичної крові >12х10^9/л або зниження <4х10^9/л. У роботах деяких авторів зазначається, що ССЗР може проявлятися лише у 37% хворих з ІОХВ та виключно у разі загострення травматичного остеомієліту [5].

Інші сучасні автори наголошують на зниженні відсотка гострих проявів цього ускладнення, пов'язуючи це з інтенсивною антибіотикопрофілактикою, що приводить до стертих клінічних проявів запального процесу. Дослідники зауважують, що септичні ускладнення, спричинені низьковірулентною флорою, мають перебіг, що більш притаманний асептичному, ніж запальному процесу [5].

Актуальним є припущення про інфекційну етіологію ранньої нестабільності імплантатів. Незважаючи на досягнення сучасної діагностики, визначення межі між асептичним розхитуванням та хронічною інфекцією із в'ялим перебігом залишається великою проблемою, як після остеосинтезу, так і після ендопротезування [8].

Для лабораторної діагностики інфекційних ускладнень широко застосовують різні дослідження і тести. В літературі, особливо іноземній, наявні досить грунтовні роботи з визначенням інформативності того чи іншого методу, а також його специфічності у разі нагноєння [4, 5].

Однак часто деякі автори вказують на первинно-хронічний перебіг за наявності нориць або у разі незагоєння післяопераційної рани, коли загальна кількість лейкоцитів не виходить за межі норми й практично неінформативна для клініциста. За деякими даними, чутливість цього параметра дорівнює 20%, а специфічність – 93% [6].

Раніше показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) розглядали як вагомий критерій при інфікуванні. Водночас було показано, що навіть при неускладненому остеосинтезі спостерігається підвищення ШОЕ до 65 мм/год, яке може не зменшуватися протягом декількох місяців [3].

Більш інформативним, за даними літератури, є показник активності С-реактивного білка (СРБ). Доведено, що рівень СРБ досягає піка на 2-й день після операції і повертається до своїх нормальних значень протягом 2-3 тижнів. Але при ІОХВ рішення про хірургічне лікування потрібно прийняти за декілька днів, тому цей показник не є вирішальним, а при хронічному остеомієліті не завжди виходить за межі норми [4].

Інші автори зауважують, що ні ШОЕ, ні СРБ не є специфічними для пацієнтів за наявності супутніх захворювань або політравми, оскільки можуть свідчити про запальні процеси інших локалізацій.

Останні роки за кордоном набув поширення метод молекулярної діагностики. Найбільш часто для цього застосовують метод детекції патогенних мікроорганізмів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На думку багатьох авторів, цей метод дозволяє на ранніх стадіях інфекційного процесу ідентифікувати будь-який патоген шляхом визначення специфічних ділянок геному, а також виявити наявність генів, які забезпечують можливу антибіотикорезистентність. Порівняно з традиційними методами досліджень ПЛР має низку переваг: високі чутливість та специфічність (близько 100%), оперативність та можливість повної автоматизації процесу, універсальність [7].

Проте, незважаючи на великі переваги ПЛР перед іншими методами детекції ранніх форм нагноєнь, необхідно зауважити, що це дослідження мабуть просто ще недостатньо широко використовують у клінічній практиці, особливо в рутинних та скринінгових дослідженнях. Але в літературі вже є перші повідомлення про можливість застосування цього методу при ІОХВ для швидкого визначення збудника.

Основними у розвитку інфекційного процесу та адекватному лікуванні є рання та адеватна діагностика збудника інфекції, вивчення його властивостей, а також оцінка вірогідності формування та стадійності розвитку мікробного співтовариства у формі так званої біоплівки. Біологічна плівка, бактеріальна плівка, мікробне співтовариство, biofilm, microbial community, bacterial film – саме такі назви форми існування більшості бактерій зустрічаються в публікаціях. Уява про особливу форму існування бактерій сформувалась у світі наприкінці XX століття [7-10]. Безперечно, що основним поштовхом під час вивчення цієї проблеми був прогрес електронної мікроскопії, а поява таких пристроїв, як скануючий конфокальний мікроскоп, дозволила виявити біоплівки в їх природному стані [7, 9].

Про невизначеність ключових аспектів проблеми біоплівок свідчать численні сучасні дослідження в хірургічних спеціальностях медичної науки [9]. Особливим питанням є дослідження мікробних співтовариств у травматології та ортопедії як галузі, в якій широко застосовують масивні імпланти та в якій кількість післяопераційних інфекційних ускладнень сягає 10% [9]. Саме питанню біоплівки присвячені основні публікації європейських та американських фахівців із хірургічної інфекції кісток та суглобів. Так, на щорічному Європейському конгресі з інфекції кісток та суглобів (EBJIS) останні 5 років окрему сесію присвячують дослідженням мікробних співтовариств. Проте, незважаючи на високу актуальність цієї проблеми у світі, більшість аспектів залишаються невирішеними [9, 10].

На цей час доведено, що біоплівка на імпланті формується від 2 до 10 діб. Тобто при перших ознаках запального процесу необхідно розпочати адекватне лікування інфекції, інакше несвоєчасний початок боротьби з мікробами призводить до утворення біоплівки та неефективності подальших заходів.

Відсутність адекватних ранніх діагностичних методів спонукає лікарів до призначення емпіричної терапії, яка не тільки є малоефективною, а й призводить до збільшення маси біоплівки та удосконалення її захисних властивостей, виникнення резистентних штамів мікроорганізмів [7, 8, 10].

Лікування

«У зв'язку з відсутністю досліджень із достатнім періодом спостереження лікування імплант-асоційованих інфекцій базується здебільшого на традиції, особистому досвіді та юридичних аспектах, а отже, істотно відрізняється між установами в одній країні та між країнами», – сказав у 2012 році член президії Європейської асоціації інфекцій кісток та суглобів (EBJIS), професор Wagner із Німеччини. Тобто як за кордоном, так і в нашій країні немає чіткого регламенту лікування зазначеної патології. На нашу думку, це пов'язано з наявністю великої кількості варіантів захворювання, що ускладнює уніфікацію заходів боротьби з ним. Проте в багатьох світових центрах проаналізовано численний матеріал і розроблено локальні стандарти лікування інфекції після остеосинтезу.

Звичайно, що основним радикальним етапом лікування інфекції після остеосинтезу є хірургічна санація з видаленням імплантату. Проте досі в літературі та на світових зібраннях не регламентовано терміни проведення цієї процедури. Багато хто вважають, що неефективна антибактеріальна терапія є показанням до видалення фіксаторів, інші пропонують орієнтуватися на стабільність конструкції і не втручатися, поки не з'явиться резорбція навколишньої кісткової тканини. Багато авторів переконані, що у разі появи перших ознак запального процесу імплантат необхідно видаляти.

Суперечливими залишаються не тільки терміни видалення імпланту, а й обсяг оперативного втручання. В деяких провідних клініках вважають, що некректомія або дмент мають бути суперрадикальними – з видаленням усіх нежиттєздатних та сумнівних тканин одразу після початку інфекції, із заміною фіксації на позавогнищевий черезкістковий остеосинтез. Інші спеціалісти радять не поспішати як із видаленням фіксаторів, так і з видаленням кісткової тканини сумнівної життєздатності. На їхню думку, не потрібно замінювати фіксацію на зовнішню, а можливою є імплантація внутрішніх фіксаторів з елементами локального антибактеріального впливу, а в деяких ситуаціях навіть видалення металоконструкції необов'язкове.

Беззаперечно одне: всі фахівці свідчать про необхідність застосування комплексної тактики лікування [1, 5, 6,]. Хірургічний метод є обов'язковим і спрямований не тільки на видалення імпланту, а й на висічення або механічне очищення осередку запалення, що приводить до зниження маси біоплівки, сприяє руйнуванню зв'язків між бактеріями [9]. Однак дотепер немає явних критеріїв візуалізації патологічних тканин під час хірургічних втручань, що, на жаль, часто призводить до нерадикальності санації та рецидиву патологічного процесу. Навіть сучасні діагностичні заходи не дають відповіді хірургу на деякі важливі запитання під час планування втручання: чи завершиться все дебридментом із видаленням фіксатора, чи утвориться в результаті санації кістковий або м'якотканинний дефект, чи не порушиться зрощення перелому під час видалення металоконструкції.

Важливе місце в сучасному лікуванні інфекції в ортопедії належить місцевому застосуванню антибактеріальної терапії [6]. Останні дослідження показують, що в більшості випадків лише парентеральної терапії недостатньо для адекватної дії на мікробні співтовариства. Стандартні дозування антибіотиків, які зазвичай ефективно знищують чутливі планктонні бактерії, вирощені в лабораторії, можуть мати слабку антимікробну дію або взагалі бути неефективними щодо того ж типу бактерій у біоплівці, виділених з рани [7, 9]. Тому для руйнувальної спрямованої дії на інфекційний агент необхідне застосування місцевої антибіотикотерапії. Для цього останні десятиліття в імплантології використовують матеріали, насичені антибактеріальними препаратами. Такі лікувально-профілактичні заходи застосовують і в ортопедії та у травматології [2, 3]. Як систему локальної доставки антибіотика використовують акриловий кістковий цемент, ауто- або алокісткові трансплантати, біодеградуючі системи на основі кісткового цементу, полімерів, солей кальцію, імпланти з покриттям, тощо [9].

На цей час у клінічній практиці найбільшого застосування набули антибіотико-імпрегновані кісткові цементи (Antibiotic-Loaded Bone Cement – ALBC). З цього приводу проведено масштабні дослідження, виявлено цементи, з яких найбільш легко елюрує антибіотик, визначено оптимальні розміри пор у матеріалах, описано можливості та способи змішування компонентів, проведено дослідження щодо застосованих антибіотиків [6]. Експериментально, клінічно, лабораторно та статистично доведено, що унаслідок застосування ALBC досягається високий рівень концентрації препарату в патологічному осередку порівняно із системним використанням [6, 10].

На сьогодні розроблено велику кількість варіантів застосування кісткового цементу з антибіотиком. У разі виникнення інфекції після травматологічних або ортопедичних операцій найчастіше використовують цементні гранули, ланцюг у вигляді цементного намиста на нитці або на дроті. У деяких країнах такі імпланти ліцензовані, їх запроваджено у промислове виробництво, але в більшості вітчизняних та закордонних клінік цементні кульки виготовляють експрес-методом, з додаванням антибіотика з визначеною чутливістю [5, 6, 7]. Цементні болванки або медулярні штифти виготовляють як у вигляді монолітного цементного імпланту, так і металевого стержня з антибіотико-цементною мантією.

Крім локального антибактеріального впливу, застосування цементу з антибіотиком має ще одну мету, яка позиціонується в сучасній літературі як боротьба з так званим «мертвим простором». Звідти й назва «спейсер» (space – простір). Заповнення кісткових дефектів та м'якотканинних порожнин бактерицидними матеріалами суттєво зменшує вірогідність розмноження та поширення мікроорганізмів, що підвищує ефективність сануючих втручань. Професор з Італії K. Romano вважає, що основним є вплив від заповнення «мертвого простору», а не дія антибіотиків у цементі.

Крім кісткового цементу, на цей час на ринку представлені матеріали у вигляді гранул трикальційфосфату, остеоапатиту, колагену з різними антибактеріальними препаратами [10]. Проте застосування всіх перерахованих способів локального депо антибіотиків, окрім досягнення бактерицидної або бактеріостатичної дії, має свої недоліки. За деякими даними, вони пришвидшують розвиток резистентності флори, токсично діють на макроорганізм, викликають алергічні реакції. Під час застосування навіть сертифікованих спейсерів лікарі стикаються з такими ускладненнями, як міграція, злам, звих і навіть нагноєння тимчасового імпланту. Крім того, застосування антибактеріальних препаратів у кістковому цементі та їх дозування строго регламентовано. Більшість з антибіотиків є термонестабільними, тому імпрегнація ними взагалі неможлива. Через це 30% ортопедів критично ставляться до застосування локальної антибактеріальної терапії в будь-якому вигляді. Їх переконлива позиція грунтується на позитивних результатах альтернативного лікування або на негативному клінічному досвіді використання спейсерів [8, 10].

Доволі часто, крім ліквідації інфекційного процесу, перед лікарем стоїть завдання з відновлення цілісності кістки. Для цього здебільшого застосовують апарати зовнішньої фіксації. За допомогою апарату є можливість не тільки стабілізувати уламки кістки, а й у разі необхідності замістити сегментарний дефект. Проте зовнішня фіксація сегментів кінцівок має й суттєві недоліки – необхідність постійного нагляду за апаратом, запалення м'яких тканин навколо стержнів або спиць, контрактури в суглобах тощо. Тому останнім часом у світі спостерігається тенденція до застосування внутрішніх конструкцій для стабілізації кісток – з цемент-антибактеріальною мантією, або з бактерицидним нанопокриттям, або звичайних – другим етапом через певний час після сануючого втручання.

До загальних принципів комплексного лікування інфекції після остеосинтезу належить і системна антибактеріальна терапія. Зазвичай антибіотики призначають за результатами бактеріологічного дослідження виділень із нориці чи рани або досліджують тканини навколо імпланту. За словами K. Romano, «сучасна мікробіологічна діагностика базується на цілеспрямованому пошуку в патологічному матеріалі мікроорганізмів, роль яких в етіології нагноєння доведена». Для більш точної діагностики збудника патологічного процесу застосовують сонікацію як метод, яким виділяють мікроорганізм у біоплівці, знятій безпосередньо з імпланту. За деякими даними, розбіжності між звичайними дослідженнями та після сонікації можуть становити близько 20%.

Аналізуючи сучасні літературні дані з антибактеріальної терапії, виникає чимало запитань, серед яких, зокрема: застосування антибактеріальних препаратів – це необхідність чи юридичний фактор; яка тривалість терапії

Продовження на стор. 38.

М.П. Грицай, д.мед.н., професор, **Г.Б. Колов, В.М. Цокало**,
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу

Продовження. Початок на стор. 36.

(описано випадки від 10 днів до 1 року); які препарати призначати при резистентній мікрофлорі; що призначати при інфекції області хірургічного втручання.

Аналіз світової літератури свідчить, що головними збудниками інфекції після остеосинтезу є золотистий та коагулазонегативний стафілококи, переважно S. epidermidis – до 60,0-80,0% усіх ізолятів. Серед стафілококів дедалі більшу частку становлять мультирезистентні до антибіотиків та метицилінрезистентні – до 50,0% виділених культур, що, відповідно, суттєво ускладнює лікування. Роботи, присвячені полімер-асоційованій інфекції, яка тяжко лікується і призводить до септичних станів, що загрожують життю, з'явились в Україні лише в останні роки.

З інших мікроорганізмів важливого значення надають анаеробам – пептококам, пептострептококам, Propionibacterium species, стрептококам – Streptococcus pyogenes, пневмококам, ентерококам; коринебактеріям. Грамнегативні бактерії виділяли значно рідше, здебільшого як асоціантів грампозитивних мікроорганізмів.

Відтак основними групами антибактеріальних препаратів у лікуванні є фторхіналони, сучасні цефалоспорини та глікопептиди. В більшості рекомендацій емпіричною терапією або для тривалого лікування імплант-асоційованої мікрофлори застосовують фторхіналони. В сучасних дослідженнях виявлено високу руйнівну дію рифампіцину на біоплівку, тому радять застосовувати його в комбінації з іншими препаратами. В більшості країн у протоколах лікування цієї категорії хворих рекомендовано застосовувати кліндаміцин як препарат не тільки з доведеною антимікробною дією, а й низьким рівнем розвитку резистентності мікроорганізмів до нього.

Зазвичай після видалення імпланту та ліквідації проявів інфекційного процесу ніхто не може запевнити, що результат є стійким та рецидивів не буде. Біоплівка може відновитись у цій самій зоні із залишених в організмі планктонних форм бактерій або якщо вони знову потраплять до організму. Тому існують загальні емпіричні попереджувальні принципи: поверхнево активні розчини для очищення ран, тривала антибактеріальна терапія для знищення планктонних форм, спеціальні перев'язувальні матеріали з покриттям [3, 8]. Однак до сьогодні не визначено, яких саме антимікробних заходів необхідно вживати в першу чергу, як конкретизувати момент звільнення рани від біоплівки, який ступінь ризику рецидиву в тому чи іншому випадку та від яких факторів це залежить.

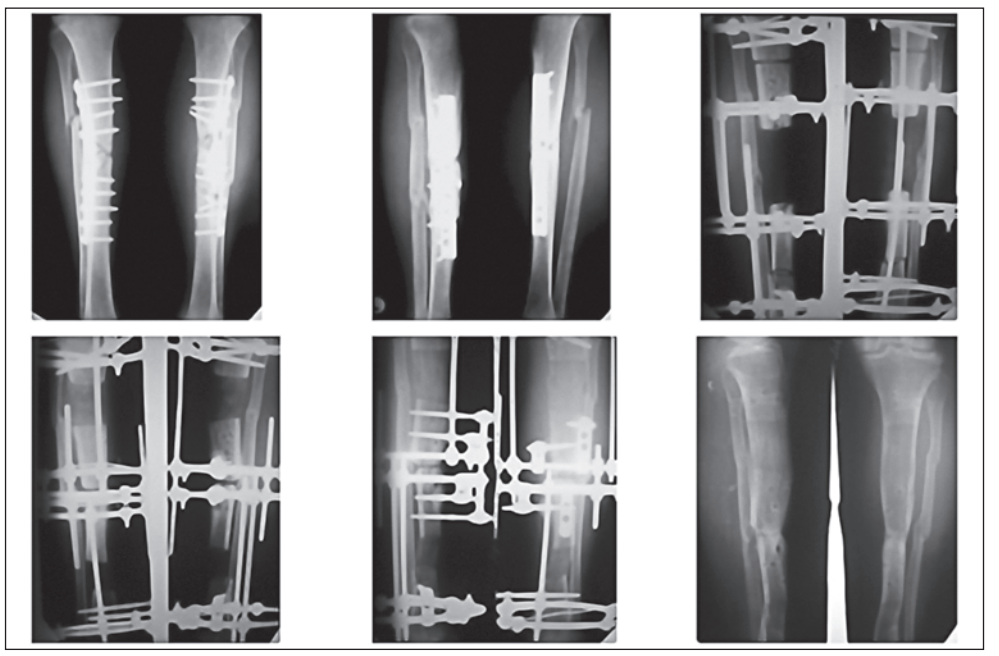


**Рис. 1. Хворий М., 38 років, № 463892.
Полілокальний послідовний компресійно-дистракційний остеосинтез**

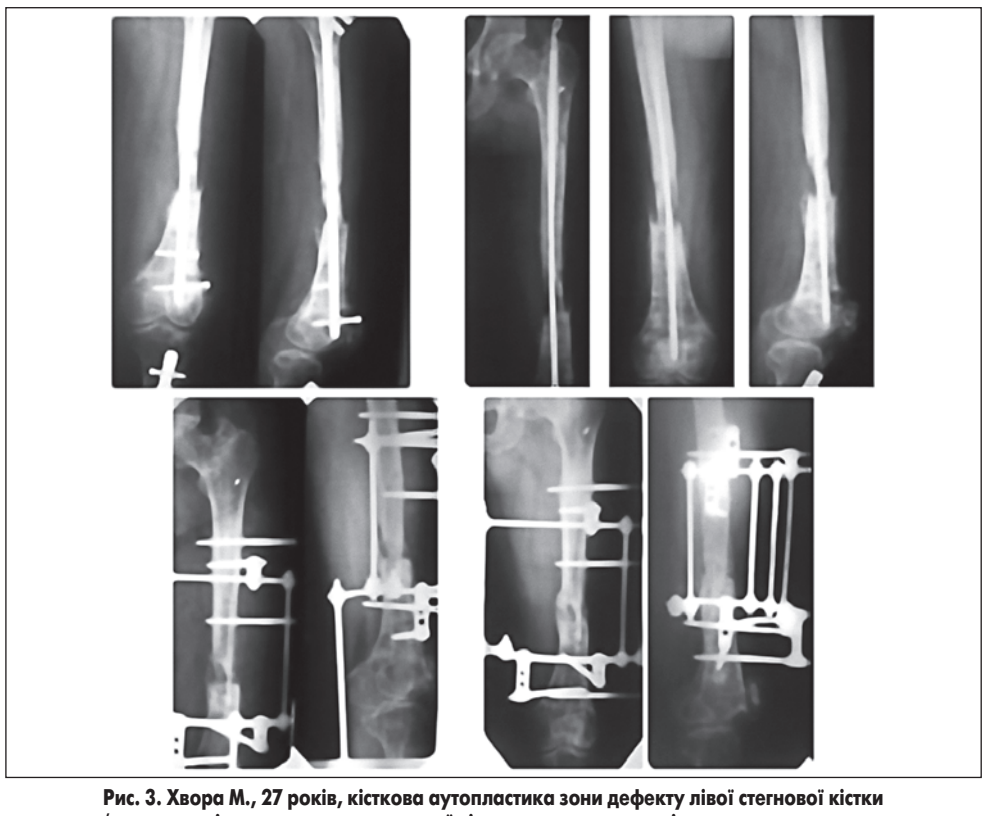


Рис. 3. Хвора М., 27 років, кісткова аутопластика зони дефекту лівої стегнової кістки в с/з аутоспонгіозою з крила здухвинної кістки другим етапом після сануючого втручання з імплантацією інтрамедулярного кістково-цементного спейсера

Рис. 2. Дефекти м'яких тканин та кісткової тканини при інфекційних гнійно-некротичних процесах після металоостеосинтезу переломів кісток

Ми проаналізували власний клінічний матеріал за останні 5 років – випадки інфекції після остеосинтезу накістковими фіксаторами та інтрамедулярними блокованими стержнями.

Більшість пацієнтів були з локалізацією процесу у великогомілковій кістці після накісткового остеосинтезу, у більш ніж половини з них захворювання перебігало з різного ступеня порушеннями трофіки м'яких тканин. Лише у 15% хворих цієї групи переломи були консолідованими, й хірургічна допомога передбачала фістулнекректомію з видаленням фіксатора. В усіх інших хворих з локалізацією інфекційного процесу на гомілці в результаті некректомії утворився крайовий, а у третини – сегментарний кістковий дефект. Останні роки при крайових дефектах великогомілкової кістки ми застосовуємо двоетапну тактику лікування. Першим етапом проводять некректомію із застосуванням цементного спейсера з антибіотиком у вигляді намиста або цільноцементного шматка, на другому етапі – заміщення аутокісткою за необхідності з додаванням гранул трикальційфосфату або алокістки. При незрощеннях, сегментарних дефектах кісток гомілки ми застосовували черезкістковий остеосинтез. Заміщення середніх та великих сегментарних дефектів проводили за Ілізаровим – бі- або полілокальним методом (рис. 1).

Тактика хірургічного лікування інфекції після остеосинтезу на стегні схожа, але за цієї локалізації патологічного процесу ми майже не зустрічали порушень трофіки м'яких тканин сегмента, що покращує прогноз лікування. На відміну від локалізації процесу на гомілці у цій групі значно менша кількість сегментарних дефектів, і всі вони виникли після накісткового остеосинтезу (рис. 2).

Останні кілька років у разі інфекційних ускладнень після блокованого інтрамедулярного остеосинтезу при незрощених переломах кісток ми застосовуємо інтрамедулярні спейсери у вигляді цвяха або пучка спиць, вкритих мантією цементу з антибіотиком (рис. 3).

Проблеми з черезкістковим остеосинтезом на стегні (часте запалення навколо стержнів та спиць, контрактури в суміжних суглобах тощо) спонукало до більш широкого застосування інтрамедулярних спейсерів. У деяких хворих ми спостерігали консолідацію переломів на спейсері, у решти пацієнтів виконували блокуючий остеосинтез.

У комплексному лікуванні інфекції після остеосинтезу ми застосовуємо системну антибактеріальну терапію протягом 4-8 тижнів. Тривалість призначення антибактеріальних препаратів залежить від лабораторних показників активності процесу (загальноклінічні та серологічні дослідження). Також хворі перебувають під динамічним імунологічним моніторингом. Імуномодулюючі препарати призначають за результатами стану клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Рецидиви інфекційного процесу, як правило, пов'язані з розвитком хронічного остеомієліту й виникають у середньому в 7,0% хворих; у 3,0% пацієнтів цієї групи виконано ампутації кінцівок.

Замість висновків. Результати наших досліджень встановили певну залежність між термінами початку адекватного лікування та отриманими результатами (до 4-6 місяців – ефективність безрецидивного лікування становить близько 90,0%), а також зворотну залежність між кількістю попередніх втручань на конкретному сегменті та ефективністю лікування.

Враховуючи неоднозначність як діагностичних заходів, так і лікування інфекційних ускладнень після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу, найбільш доцільним є надання кваліфікованої та адекватної допомоги в спеціалізованих відділеннях хірургічної інфекції кісток та суглобів. Це також є головним мотивом тексту спільної Декларації SICOT та EBJIS щодо боротьби з хірургічною інфекцією, яку було ухвалено в листопаді 2014 року в Ріо-де-Жанейро за підписом президента SICOT Keith Luk, керівника комітету з інфекції SICOT Ferdinando Da Rin de Lorenzo та президента EBJIS Heinz Winkler.

Література

1. Сергеев С.В., Эзмекна С., Зеленкина Л.И. и др. Тактика комплексной профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в клинической травматологии // Вестник травматол. и ортоп. им. Н.Н. Приорова.– 2003.– № 3.– С. 79.
2. Грицай Н.П. О результатах лечения больных с посттравматическим остеомиелитом / Н.П. Грицай // Ортопедия, травматология и протезирование.– 1991.– № 9.– С. 15-18.
3. Міцкевич О.О. Діагностика та профілактика гнійних ускладнень після металоостеосинтезу переломів довгих кісток у віддаленому післяопераційному періоді (експериментально-клінічне дослідження) // Автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд.мед. наук.– 2003.– 18 с.
4. Lee J., Singletary R., Schmader K., et al. Surgical site infection in the elderly Following orthopaedic surgery. Risk factors and outcomes. J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 1705-12.
5. Lynde M.J., Sautter T., Hamilton G.A., Schuberth J.M. Complications after open reduction and internal fixation of ankle fractures in the elderly. Foot Ankle Surg. 2012; 18: 103-107.
6. Григоровский В.В. Острые травматические ишемические поражения костей: патогенез, морфогенез, дифференциальная диагностика / В.В. Григоровский // Журн. НАМН Украины.– 2008.– Т. 14, № 1.– С. 116-133.
7. ShapiroI M., Hickok N.J., Parvizi J., Stewart S. Molecular engineering of an orthopaedic implant from bench to bedside // Euro pean Cells and Materials.– Vol.– 23.– 2012.– P. 362-370.
8. Esteban J., Gomez-Barrena E., Cordero J., Martin-de-Hijas N.Z., Kinnari T.J., Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. J Clin Microbiol 2008; 46 (2): 488-92.
9. Costerton J.W. 2007. The Biofilm Primer. Springer, Hiedelberg. Pp 1-200, 67 figures, First in a 20 book series on biofilms.
10. Сидорчук Р.І., Павлович К.В., Плегуша О.М. Динаміка змін інтегральних індексів неспецифічної резистентності та імунної реактивності при гнійно-деструктивних процесах нижніх кінцівок // Клінічна та експер. патологія.– 2011.– Ч. 1.– Т. X, № 2 (36).

Н.Н. Велигоцкий, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой торакоабдоминальной хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв

Проблему совершенствования хирургических методов лечения осложненной язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка нельзя рассматривать в отрыве от научных достижений последних десятилетий в этиопатогенезе и консервативном лечении ЯБ. Австралийскими учеными B.J. Marchall и J.R. Warren была сформулирована новая бактериальная теория этиопатогенеза ЯБ, за которую в 2005 г. они были награждены Нобелевской премией, а Helicobacter pylori (H. pylori) безоговорочно признан основным фактором риска в возникновении этого заболевания.

Н.Н. Велигоцкий

Известный с 1910 г. классический постулат австрийского хирурга K. Schwartza «нет кислоты – нет язвы» был дополнен другим постулатом знаменитого американского хирурга-гастроэнтеролога D.Y. Graham – «нет H. pylori – нет язвы» [41]. Однако позднее стало появляться все больше работ о так называемой H. pylori-негативной ЯБ. Было доказано, что в 25-30% случаев имеет место ЯБ, при которой H. pylori не выявляется [18, 32].

Появился новый постулат: «нет H. pylori – нет H. pylori-ассоциированной ЯБ» [49]. Установлено, что хеликобактерная инфекция широко распространена во всем мире: до 60% населения планеты инфицированы H. pylori начиная с детского возраста. Путь передачи – фекально-оральный, особенно при диарее, орально-оральный и эндоскопический. Бессимптомными бактерионосителями являются 70% зараженных H. pylori, и лишь 12-15% инфицированных страдают ЯБ. В неблагоприятных условиях происходит трансформация спиралевидных (вегетативных) форм H. pylori в кокковидные с резким снижением обмена веществ и репродуктивной способности, но с сохранением потенциальной реверсии.

В большинстве случаев H. pylori является «комменсалом» (от франц. commensal – «сотрапезник») и частью микробиоценоза желудка человека, комфортно существуя тысячелетиями в своей экологической нише и не причиняя никакого вреда [27, 28, 31]. В определенных условиях, особенно на фоне антибиотикотерапии, эти «комменсалы» начинают выступать в роли патогенов. Следование стратегии «test and treat», подкрепленной лозунгом «хороший H. pylori – только мертвый H. pylori», приводило во многих случаях к мутациям и трансформации H. pylori в патоген с цитотоксическими свойствами.

К настоящему времени стало известно, что в процессе эволюции H. pylori появляются «островки патогенности» (PAI), в которых находятся гены цитотоксичности: Cag A, Vac A, Ice A и Bab A, способные вызывать патологические изменения в слизистой желудка [42].

Одновременно с этим практически всеми специалистами признается роль кислотно-пептического фактора – второго важнейшего агрессивного предиктора в возникновении ЯБ. В разработку вопросов патогенетической роли кислотно-пептического фактора, нейрогуморальной регуляции желудочной секреции и обоснования применения ваготомии большой вклад внесли работы А.А. Шалимова, В.Ф. Саенко, А.С. Лаврика, Б.С. Полинкевича, В.Т. Зайцева, П.Д. Фомина, В.В. Бойко, С.Д. Гройсмана и других авторов [14, 17, 21, 24, 26, 29].

На последнем Всеукраинском съезде гастроэнтерологов была озвучена принятая за рубежом современная гипотеза этиопатогенеза ЯБ: «нет цитотоксических штаммов H. pylori и кислоты – нет язвы» (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, С.М. Ткач). Однако при наличии цитотоксических штаммов и высокой кислотности не всегда возникает ЯБ.

В 1990-е годы сотрудники нашей клиники (И.Б. Брикульский, К.М. Курбанов, К. Шамун) провели исследование иммунного статуса тканей желудка и ДПК [1, 19, 20]. Иммуноферментным и гистохимическим методами исследовано содержание секреторных иммуноглобулинов A, G и E. Было доказано наличие местной иммунной системы желудка и обнаружено отклонение от нормы всех показателей в зоне язвенного поражения. По материалам этих работ нами сделаны следующие выводы:

1) желудок – первый секреторный орган желудочно-кишечного тракта, встречающий внешнюю агрессивную среду в виде поступающих в организм нестерильных, наполненных чужеродными белками и различными химическими соединениями пищевых продуктов;

2) желудок имеет свой местный защитный механизм в виде локальной иммунной системы, являющейся частью общей иммунной системы организма, которая в силу различных причин может оказаться ослабленной и не способной к самозащите, тогда желудочная микрофлора, в первую очередь H. pylori, проявляет себя как патоген.

Фундаментальные работы последних лет убедительно продемонстрировали, что цитотоксические штаммы H. pylori проявляют себя лишь в случае снижения иммунного статуса [27-28, 34-35].

В настоящее время выделены 3 основных фенотипа заболеваний, вызываемых H. pylori: I – простой (доброкачественный) гастрит (75-80%); II – дуоденальная язва (15%); III – рак желудка (1-2%). I и II фенотипы перекликаются с забытой воспалительной гастритической теорией J. Konyetzni (1925), а III – характеризуется мультифокальной атрофией слизистой, гипо- и ахлоргидрией и часто переходит в онкопроцесс [45]. Примечательно, что больные с язвой ДПК (по II фенотипу) фактически защищены от развития рака желудка.

В работах последнего десятилетия уделяется большое внимание роли генетических факторов человека при болезнях, вызванных H. pylori. Люди с группой крови 0(I), генотипами IL-1β T31C и 2/2 IL1RN с высоким содержанием ФНО подвержены более высокому риску развития гипохлоргидрии и атрофии желудка в ответ на инфицирование H. pylori. Эти генотипы повышают риск кишечной и диффузной форм рака желудка, но не кардиального отдела, не эзофагеальной аденокарциномы и не эзофагеального плоскоклеточного рака [35-38].

На основании сказанного нами предлагается следующий постулат этиопатогенеза ЯБ: «без цитотоксических штаммов H. pylori, кислоты и снижения иммунитета – нет язвы».

При этом также следует учитывать индивидуальную генетическую предрасположенность.

Остаются не полностью раскрытыми механизмы образования H. pylori-негативных язв. При этом, по данным разных источников (С.М. Ткач, 2012; О.Я. Бабак и Г.Д. Фадеенко, 2014), следует выделять 2 группы H. pylori-негативных язвенных поражений: 1 – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота (АСК) – индуцированные язвы; 2 – идиопатические H. pylori-негативные язвы (механизм патогенеза не раскрыт). Ко второй группе следует отнести стрессорные язвы, развивающиеся остро в ответ на стресс, травму, тяжелую эндогенную интоксикацию (могут осложняться кровотечениями и перфорацией).

Первая группа язвенных поражений сопровождается НПВП и АСК-гастропатиями, требующими применения гастропротекторов (лучше, на наш взгляд, селективный ингибитор протонной помпы – ИПП – пантопразол), а при образовании язвы – классических схем лечения. Идиопатические H. pylori-негативные язвы часто сопровождаются кишечной метаплазией и дисплазией, рассматриваемой как предраковый процесс. Следует помнить, что именно H. pylori официально признан Международной ассоциацией по изучению рака (IARC) канцерогеном I класса, доказана его роль в развитии атрофии и дисплазии слизистой, железодефицитной и B_{12}-дефицитной анемии, МАЛТ-лимфомы и рака желудка.

На основании сказанного необходимо сделать два важных практических вывода:

1) следует чаще выполнять тест на H. pylori (во время эндоскопии);

2) при наличии H. pylori-негативной язвы желудка обязательно проводить мультифокальную биопсию (не менее 6 биоптатов) из краев и дна язвы. По данным A. Misumi (2000), одиночная биопсия может быть не только бесполезной, но и вредной.

Доказано, что большинство желудочных малигнизирующих язв изначально являются первично-язвенной формой рака. При этом может наблюдаться даже процесс временного заживления, как правило, неполный. Большинство ведущих терапевтов-гастроэнтерологов считают, что современные схемы лечения (Маастрихт 2-4) с эрадикацией H. pylori способствуют успешному заживлению язв, предотвращению рецидивов, что дает право рассматривать ЯБ как сугубо терапевтическое заболевание. Однако, по данным ведущих клиник Европы, наблюдается 8-10% неудачных результатов консервативной терапии с развитием острых и хронических осложнений ЯБ, требующих применения хирургического лечения. К этому числу следует добавить еще больший процент больных, которые попадают на операционный стол с острыми осложнениями ЯБ без язвенного анамнеза (чаще всего при перфорациях). Поэтому полностью исключить хирургическое вмешательство в лечении ЯБ невозможно, однако следует признать, что число операций и показаний к ним существенно сократилось.

Хирургическому лечению в настоящее время подлежат лишь осложненные формы ЯБ: перфорации, кровотечения (профузные, повторные), пенетрации (обширные, глубокие), гигантские язвы, органические стенозы, длительно незаживающие желудочные и дуоденальные язвы, малигнизации. Операции при осложненной ЯБ должны основываться на органосохраняющих или органощадящих методиках. При этом, по нашему мнению, обязательным элементом органосохраняющих операций (ОСО) должно быть удаление язвенного субстрата с адекватным восстановлением просвета, а также проведение кислотоснижающей процедуры (оперативной или медикаментозной ваготомии).

Продолжение на стр. 40.

Н.Н. Велигоцкий, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой торакоабдоминальной хирургии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв

Продолжение. Начало на стр. 39.

Методика удаления язв передней стенки ДПК и желудка не представляет большой сложности, известна давно и часто используется при перфоративных язвах в сочетании с дуодено- или пилородуоденопластикой, ваготомией или без нее, что в последнее время встречается намного чаще (рис. 1). При этом после иссечения производится ревизия задней стенки ДПК, где часто (15-18% случаев) обнаруживается вторая – потенциально кровоточащая язва, требующая также соответствующей обработки (при небольших размерах – до 1см – достаточно прошивания).

Наибольшую сложность представляют варианты атипично расположенных перфоративных язв. Прежде всего, довольно часто встречается так называемая седловидная язва с перфорацией по передней стенке и пенетрацией по боковой и задней стенкам, а также циркулярные язвенные поражения (рис. 2). Такие язвы при обработке только передней прободной части чаще всего осложняются реперфорацией и кровотечением.

В 12-15% случаев имеются сочетания отдельно расположенных прободной язвы передней стенки и кровоточащей язвы задней стенки (рис. 3). Поэтому ушивание одной язвы передней стенки в таких случаях опасно и недопустимо.

Поскольку при перфоративной язве, сопровождающейся распространенным перитонитом, практически всегда в послеоперационном периоде применяются антибиотики, мы рекомендуем кроме аминогликозидов (для подавления кишечной микрофлоры) включать кларитромицин, амоксициллин (амоксициллина клавуланат) и метронидазол (лучше – орнидазол) для одновременной эрадикации H. pylori-инфекции. При этом аминогликозиды спустя 3-4 сут при благоприятном течении послеоперационного периода можно отменить, а эрадикацию следует продлить до 7 сут.

Если не проводилась ваготомия, то с первых суток послеоперационного периода следует применять современные ингибиторы желудочной секреции, вначале внутривенные препараты – лучше селективный ингибитор пантопразол (Контролок®).

Вторым наиболее частым осложнением ЯБ являются кровотечения, общая частота которых превышает количество случаев перфораций. Однако с точки зрения хирургии наиболее актуальными являются массивные профузные кровотечения, которые трудно остановить консервативно и приходится проводить операции «на высоте кровотечения». Хирургическая тактика при язвенных кровотечениях на протяжении последнего столетия имела ряд изменений: от выжидательной (в начале XX в.) до активно-выжидательной (середина XX в.) и активной (2-я половина XX в.). С начала 80-х годов прошедшего столетия за счет широкого внедрения фиброгастродуоденоскопии появилась возможность составлять индивидуальный эндоскопический прогноз и проводить хирургическую тактику, которую мы назвали «индивидуально активной», а А.И. Горбашко – «индивидуализированно активной» тактикой [3, 12]. Суть индивидуально активной тактики заключается во введении в арсенал хирургии отсроченных операций (кроме экстренных и ранних плановых). Отсроченные операции должны выполняться в течение 1-2 сут от начала кровотечения, несмотря на его остановку. Показаниями к отсроченным операциям служат неустойчивый гемостаз и высокий риск рецидива кровотечения. Эффективность гемостаза определялась по трем параметрам:

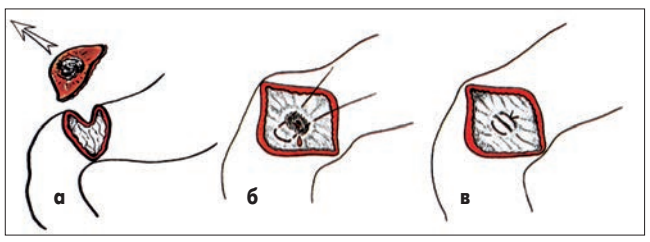


Рис. 1. Методика удаления язв передней стенки ДПК (а – иссечение язвы; б, в – прошивание язвы)

Рис. 2. «Седловидная» язва с перфорацией по передней стенке и пенетрацией (а – по задней стенке; б – циркулярная)

Рис. 3. Сочетание прободных язв передней и задней стенок, осложненных кровотечением

Рис. 4. Методики экстерриторизации пенетрирующих язв ДПК

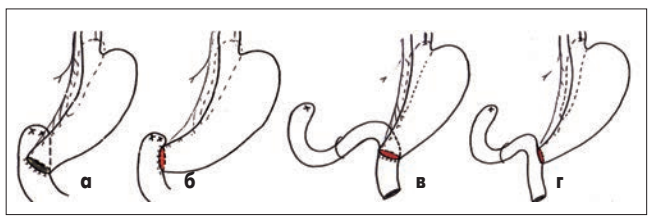


Рис. 5. Методика циркулярного иссечения язвы с пилородуоденоанастомозом (а, б – по Б-1; в, г – по Б-2)

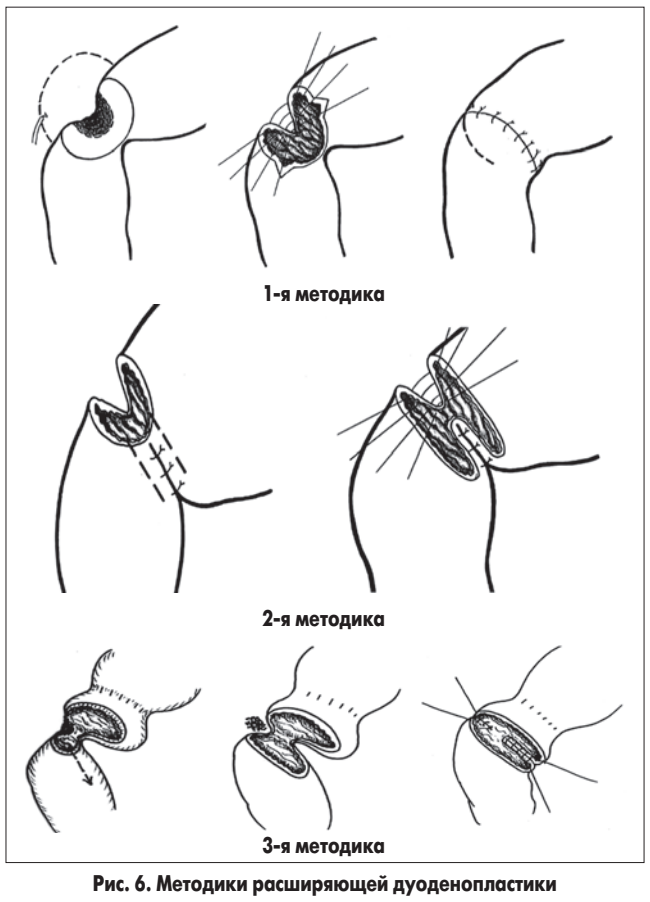


Рис. 6. Методики расширяющей дуоденопластики

Рис. 7. Методика перемещенного ГДА

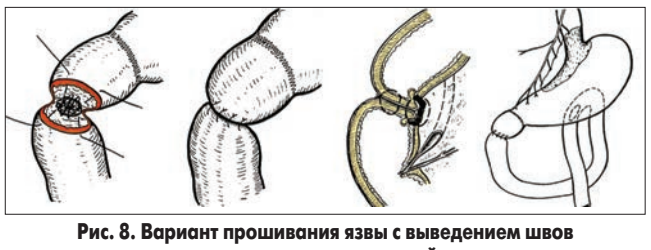


Рис. 8. Вариант прошивания язвы с выведением швов через переднюю стенку с тампонадой кратера язвы

• неэффективный гемостаз – продолжающееся кровотечение (F-1A, F-1B по классификации Forrest);
• неустойчивый гемостаз – высокий риск рецидива кровотечения (F-2A, F-2B, F-2C);
• устойчивый гемостаз (F-3).

Доказана корреляция между использованием ИПП (в/в) и снижением частоты повторных язвенных кровотечений (C.J. van Rensburg et al. Pantoprazole for the Treatment of Peptic Ulcer Bleeding and Prevention of Rebleeding Clinical Medicine Insights: Gastroenterology 2012; 5: 51-60). Так, по результатам исследования N.J. Chahin и соавт., при использовании оригинального пантопразола (Контролок®) в сочетании с эндоскопическим гемостазом удается существенно снизить частоту повторных язвенных кровотечений, необходимость хирургических вмешательств и длительность госпитализации. Причем эти показатели существенно лучше, чем при использовании омепразола. Частота повторных кровотечений в исследовании при использовании пантопразола и омепразола составила 3,7 vs 10,2% соответственно. (N.J. Chahin, M. Meli, F. Zaca, P. Gilbertini. Can J Gastroenterol 2006; 20, Suppl A: 112).

Наибольшую трудность представляла разработка методов локального удаления пенетрирующих язв. К 1982 г. нами были разработаны, внедрены в клиническую практику и защищены авторскими свидетельствами основные методики удаления пенетрирующих язв ДПК [7, 8, 10]. Суть этих разработок заключалась в выведении пенетрирующей язвы за пределы просвета ЖКТ, методика была названа «экстерриторизацией» язвы с последующей субциркулярной или сегментарной дуоденопластикой (рис. 4).

Предложена методика циркулярного иссечения с пилородуоденоанастомозом по Б-1 и пилороэнтероанастомозом по Б-2 [11] (рис. 5).

При сочетании пенетрирующей язвы с органическим стенозом предложены три методики расширяющей дуоденопластики [10] (рис. 6).

В дальнейшем были разработаны методики перемещенного гастродуоденоанастомоза (ГДА) [23] (рис. 7), низкий ГДА, антирефлюксные и некоторые другие методики. Все они объединены одной общей идеей – выведения пенетрирующей язвы (экстерриторизация, экстрадуоденизация) за пределы ЖКТ, где эта «язва» – просто участок фибрина – рубцовой ткани, не представляющий никакой опасности для организма.

При низких постбульбарных кровоточащих язвах предлагается вариант прошивания язвы с выведением швов через переднюю стенку с тампонадой кратера язвы, ваготомией и гастроэнтероанастомозом (ГЭА) (рис. 8).

К настоящему времени по разработанным методикам нами выполнено более 2500 операций с практически нулевой несостоятельностью швов в зонах дуоденопластики и пилородуодено- или пилороэнтероанастомоза при плановых операциях и минимальным количеством осложнений (4-5%) при ургентных вмешательствах.

В последние годы произошли значительные изменения в консервативном лечении язвенных кровотечений. В схему гемостаза введены современные ингибиторы желудочной секреции – прежде всего ИПП. Созданы их внутривенные формы. В Лондоне (2010) достигнут консенсус по дозировкам и эффективности ИПП (пантопразол, рабепразол, эзомепразол); определены уровни ингибирования кислотопродукции (pH >6), при которых не разрушается

формирующийся тромб; сделан вывод о недостаточности блокаторов H_2-рецепторов. В схему гемостатической терапии введены препараты транексамовой кислоты и соматостатина (октреотид), производные вазопрессина – терлипрессин и др. В последние годы наметился заметный прогресс в эндоскопическом гемостазе. Практически повсеместно используются орошения и пленкообразующие жидкости. Шире стал применяться инъекционный гемостаз, а также коагуляционный, аргоноплазменный и лазерный гемостазы, клипирование (рис. 9 а-г). Эти достижения вносят изменения в хирургическую тактику. С нашей точки зрения она должна оставаться индивидуально активной, но с усилением консервативной части с целью достижения стойкого гемостаза и сокращения числа операций на высоте кровотечения.

Неоспоримым показанием для оперативного лечения являются органические стенозы. Общее правило: декомпенсированный стеноз является абсолютным показанием к операции, субкомпенсированный – условно абсолютным, а компенсированный – относительным. Во всех случаях должен быть индивидуальный подход с исключением затянувшейся терапии и недооценки степени тяжести стеноза.

Работы сотрудников Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова и нашей клиники показали, что при сохранившемся тонусе желудочной стенки, даже при декомпенсированном стенозе, можно успешно выполнять ОСО. Декомпенсированные стенозы следует разделять на две группы: с сохраненным мышечным тонусом желудочной стенки (показаны ОСО); со сниженным или отсутствующим (дилатация) мышечным тонусом, когда преимущественно применяются резекционные методы.

При органических стенозах часто встречается как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, так и патологический дуоденогастральный рефлюкс. Причинами этой сопутствующей патологии могут быть грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденостаз, недостаточность кардиального и пилорического жома, конституционно-генетические особенности, недифференцированная дисплазия соединительной ткани и другие факторы. Такая сочетанная патология может быть успешно скорригирована симультанными операциями, направленными на устранение язвенного субстрата и ликвидацию рефлюксной болезни [5-6]. Во многих случаях эти вмешательства, а также операции по поводу язвенных кровотечений и перфораций, можно выполнять видеолапароскопическими методами [2, 4, 15-16].

Отдельно следует рассматривать рецидивные послеоперационные язвы. Чаще всего встречаются рецидивы после ушивания перфоративной язвы без иссечения и без ваготомии. Реже – пептическая язва ГЭА, язвы ГДА (после методики Джабулея), а также низкие постбульбарные и юкстапапиллярные рецидивные язвы. Как правило, больные с такой осложненной формой ЯБ требуют лечения в специализированных хирургических центрах.

Таким образом, несмотря на значительное снижение общего числа хирургических вмешательств (особенно за счет плановых операций), осложненная язвенная патология не стала проще, а осложнения ЯБ – не менее опасны. Хирургические методы при ЯБ должны сочетаться с современными терапевтическими средствами (ИПП, эффективными гемостатиками, препаратами для эрадикации H. pylori и др.). Вследствие резкого сокращения количества операций при ЯБ к подготовке хирургов выдвигаются более высокие требования, что накладывает большую ответственность на центры, где еще работают специалисты с опытом ургентной хирургии ЯБ, которая имела место в течение предыдущих десятилетий, а также центры, продолжающие научные разработки и внедряющие современные технологии в такой сложный раздел хирургии, каким является осложненная ЯБ.

Литература

1. Брикульский И.Б. Влияние хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на состояние местного иммунитета желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. кан. мед. наук. Харьков.– 1993.– 24 с.
2. Велигоцкий Н.Н. Выбор метода пластики при выполнении симультанных антирефлюксных операций у больных с осложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.В. Горбулич, Е.В. Комарчук // Харківська хірургічна школа.– 2014.– № 1(64).– С. 11-15.
3. Велигоцкий Н.Н. Обоснование необходимости иссечения кровоточащей хронической язвы двенадцатиперстной кишки и желудка / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Хирургия.– 1989.– № 4.– С. 18-20.
4. Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с учетом кислотопродуцирующей функции желудка / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, А.В. Горбулич и соавт. // Харківська хірургічна школа.– 2012.– № 3(54).– С. 47-49.
5. Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с рефлюксной болезнью / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, С.С. Раззадорин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини.– 2011.– Т. 11, вип. 1(33).– С. 34-36.
6. Велигоцкий Н.Н. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с рефлюксной болезнью / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, А.С. Трушин, С.С. Раззадорин // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини.– 2011.– Т. 11, вип. 1(33).– С. 34-36.
7. Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющие методы хирургического лечения острокровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.Ф. Саенко, П.Г. Кондратенко, В.П. Хохоля // Методические рекомендации МЗ СССР.– 1985.– 20 с.
8. Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющие операции при кровоточащей язве двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, В.Т. Зайцев // Клин. Хирургия.– 1982.– № 4.– С. 9-13.
9. Велигоцкий Н.Н. Органосохраняющий подход в реконструктивной хирургии рецидивных послеоперационных язв двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий, Г.Ю. Бука, В.В. Комарчук и соавт. // Харківська хірургічна школа.– 2008.– № 2(29).– С. 31-34.
10. Велигоцкий Н.Н. Расширяющая пилородуоденопластика в хирургическом лечении кровоточащих и стенозирующих язв двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Хирургия.– 1985.– № 2.– С. 34-36.
11. Велигоцкий Н.Н. Способ хирургического лечения кровоточащих низких постбульбарных язв двенадцатиперстной кишки // Авторское свидетельство № 3617451 от 08.07.83.
12. Велигоцкий Н.Н. Хирургическая тактика при осложнении язвенной болезни кровотечением в сочетании с перфорацией / Н.Н. Велигоцкий и соавт. // Клин. Хирургия.– 1985.– № 8.– С. 48-50.
13. Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери (руководство для врачей) / А.И. Горбашко // Москва: Медицина.– 1982.– 224 с.
14. Гройсман С.Д. Влияние ваготомии на моторику желудка / С.Д. Гройсман // Моторная функция желудочно-кишечного тракта.– Киев.– 1965.– С. 67-68.
15. Грубник В.В. Результаты лечения язвенной болезни ДПК, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением лапароскопических технологий / В.В. Грубник, О.Н. Загороднюк // Харківська хірургічна школа.– 2003.– № 1.– С. 11.
16. Грубник В.В. Роль селективной проксимальной ваготомии при лапароскопической фундопликации по Тупе / В.В. Грубник, А.В. Малиновский, Ш.Т. Гиуашвили, М.А. Кидадзе // Эндоскопическая хирургия.– 2011.– № 3.– С. 24-26.
17. Зайцев В.Т. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у больных после органосохраняющих операций с ваготомией / В.Т. Зайцев, В.В. Бойко, А.Е. Ладога, Г.О. Григорян и соавт. // Хирургия.– 1992.– № 2.– С. 9-13.
18. Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский // М. Медпрактика.– М.– 2003.– 412 с.
19. Шамун К. Состояние защитного слизистого барьера и хеликобактериоз при язвенных пилородуоденальных стенозах: Дис... канд. мед. наук / ХИУВ.– Х.– 1997.– 125 с.
20. Курбанов К.М. Органосохраняющие методы в хирургии постбульбарных язв двенадцатиперстной кишки.– Харьков.– 1990.– 24 с.
21. Лаврик А.С. Выбор метода хирургического лечения хронической язвенной болезни желудка: Автореф. канд. мед. наук.– Киев.– 1988.– 22 с.
22. Маев И.В. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2012.– № 4.– С. 17-26.
23. Пат. 24597 А Україна, МПК6 А 61В17/00. Спосіб хірургічного лікування ускладнених виразок дванадцятипалої кишки / Велигоцький М.М., Комарчук В.В., Трушин О.С., Сербул М.М.; заявник і патентовласник Харківський інститут удосконалення лікарів.– № 97063138. Заявл. 26.06.97; опубл. 30.10.98. Бюл. № 5.
24. Полинкевич Б.С. Влияние ваготомии на интрамуральные нервные сплетения желудка, проблема реиннервации желудка после ваготомии / Б.С. Полинкевич, М.П. Ковальский, С.Д. Гройсман // Клин. хирургия.– 1990.– № 8.– С. 24-26.
25. Ткач С.М. Современные подходы к оптимизации терапии инфекции Helicobacter pylori /С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія.– Харків; Дніпропетровськ.– 2012.– № 5.– С. 83-90.
26. Фомін П.Д. Спосіб селективної проксимальної ваготомії / П.Д. Фомін, Є.М. Шепетько, О.А. Повч, Г.М. Шепетько // Промислова власність. Офіційний бюлетень.– 1998.– № 3.– С. 31-41.
27. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман // М.: ГЭОТАР – Медиа.– 2012.– 800 с.
28. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии (Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology).– М.: МЕДпресс-информ.– 2013.– 224 с.
29. Шалимов А.А. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки / А.А. Шалимов, В.Ф. Саенко.– Киев: Здоровье.– 1972.– 388 с.
30. Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2008 Jan; 134(1): 306-23. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.
31. Blaser M.J. (1998) Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut 43: 721-727.
32. Bytzer P. Helicobacter pylori – negative duodenal ulcers: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year fallow-up / P. Bytzer, P.S. Taglbjaerd // Am. J. Gastroenterol.– 2001.– Vol. 96.– P. 1409-1416.
33. Cheng H., Hu F., Zhang L., Yang G., Ma J., Hu J. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and identifi cation of risk factors in rural and urban Beijing, China. Helicobacter. 2009; 14: 128-33.
34. El-Omar E.M., Oien K., Murray L.S., et al. (2000) Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. Gastroenterology 118: 22-30.
35. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., et al. Interleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer (erratum appears in Nature 2001; 412: 99). Nature 2000; 404: 398-402.
36. El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D., et al. Pro-inflammatory genotypes of IL-1B, TNFa and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2001; 120 (suppl): A86.
37. El-Omar E.M., Chow W.H., Rabkin C.S. Gastric cancer and H. pylori: host genetics open the way. Gastroenterology 2001; 121: 1002-4.
38. El-Omar E.M., You W.C., Chow W.H., et al. IL-1β and IL-10 genotypes in a high gastric cancer risk province in China. Gastroenterology 2001; 120: A 3994.
39. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. Helicobacter. 2010; 15 (Suppl. 1): 1-6.
40. Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 3-15.
41. Graham D.Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease // Gastroenterology.– 1989.– Vol. 96.– P. 615-625.
42. Laine L. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trials / L. Laine; P. Schoenfeld; M.B. Fennert// Mar 6 2001 In: Annals of Internal Medicine. 134, 5, P. 361-369.
43. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentifi ed curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1(8390): 1311-5.
44. Misumi A., Misumi K., Murakami A. et al. Endoscopic diagnosis for minute, small and flat early gastric cancers. Endoscopy., 1989; 21: 159-164.
45. Naylor G.M., Gotoda T., Dixon M., Shimoda T., Gatta L., Owen R., Tompkins D., Axon A. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. Gut 2006; 55: 1545-52.
46. Ruggiero P. Helicobacter pylori infection: what's new. Curr. Opin. Infect. Dis. 2012; 25(3): 337-44.
47. Salih B.A. Helicobacter pylori infection in developing countries: The burden for how long? Saudi J. Gastroenterol.– 2009.– 15(3): 201-7.
48. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2012; 17 (Suppl. 1): 1-8.
49. Tytgat G.N. Endoscopic transmission of H. pylori // Aliment. Pharmacol. Ther. 1995. Vol. 9(2). P. 105-110.

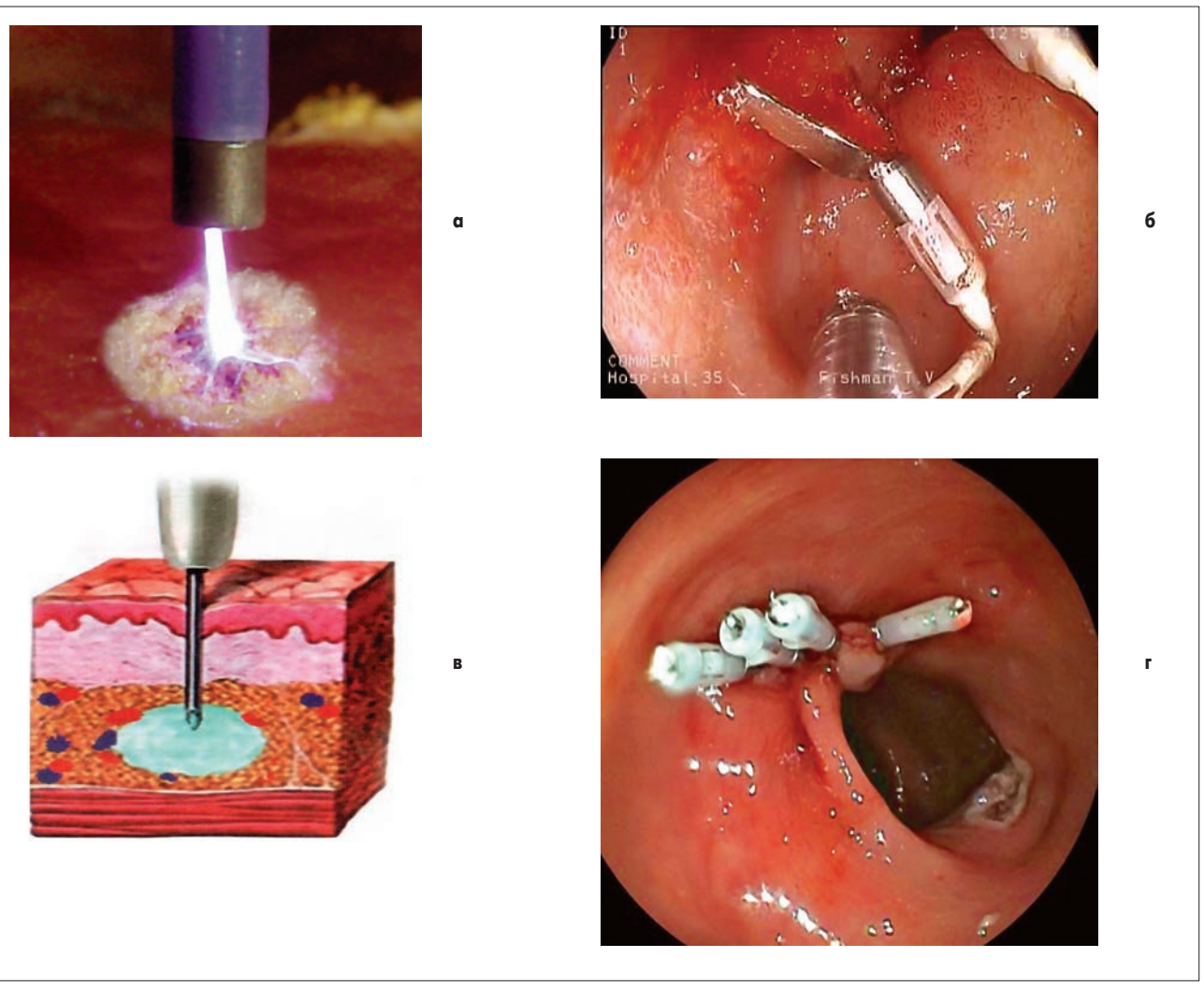


Рис. 9. Варианты эндоскопического гемостаза (а – аргоноплазменный; б – лазерный; в – инъекционный; г – клипирование)

В.В. Проценко, д.мед.н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Метастатичні ураження кісток та методи їх лікування

В.В. Проценко

Метастатичне ураження скелета є серйозною проблемою для пацієнтів із поширеним пухлинним процесом. Цей тип ураження, як правило, супроводжується гострим тривалим болем, виснажує пацієнта і призводить до значного погіршення якості життя. Біль, що супроводжує метастази в кістки, залежить від таких факторів, як хімічна стимуляція больових рецепторів цитокінами, які вивільняються з пухлинних клітин, розростання пухлинних мас, гіперкальціємія, нестабільність скелета, утворення мікропереломів, розвиток патологічних переломів. Компресія спинного мозку або нервових корінців, пов'язаних із метастатичним ураженням скелета, викликають больовий синдром і можуть значно обмежувати функціональний стан хворого, при цьому пацієнтам необхідна госпіталізація та хірургічне втручання для їх корекції. Переломи хребців на тлі метастатичного ураження призводять до нерухомості хворого та функціональних порушень з боку тазових органів. Особливо пацієнтів виснажують переломи ребер, які супроводжуються сильним болем, неможливістю виконувати звичні дії, при цьому часто потрібна постійна допомога медичного персоналу. Ці ускладнення метастатичного ураження кісток зазвичай об'єднують словосполученням «skeletal-related events» (SREs), тобто «події, пов'язані зі скелетом». За даними рентгенографії, більша частина метастазів у кістки мають остеолітичний характер і близько третини випадків становлять змішані остеолітичні й остеобластичні ураження.

Метастази в кістках зустрічаються у 80% пацієнтів, хворих на рак молочної залози (РМЗ) і на рак передміхурової залози (РПЗ), і у 40% пацієнтів із раком легенів (РЛ). Середній проміжок часу між хірургічним видаленням первинної пухлини та появою метастазів становить 38 місяців, а середня тривалість життя пацієнтів при РМЗ із метастатичним ураженням кісток коливається від 19 до 25 місяців, із гормонозалежним РПЗ – від 30 до 35 місяців.

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ) становить більшу частину всіх пухлин легенів (75-80%), причому на момент встановлення діагнозу в більшості пацієнтів спостерігається поширений процес. Віддалені метастази зустрічаються у 11-36% пацієнтів, найчастіше ураження кісток представлено переважно остеолітичними вогнищами. На момент встановлення діагнозу місцево-поширений процес виявляється приблизно у 20% пацієнтів із нирково-клітинним раком (НКР), віддалені метастази – у 25% хворих. Частота, з якою зустрічається метастатичне ураження кісток, серед усіх первинних пацієнтів з НКР коливається від 17 до 50%. Середня тривалість життя пацієнтів із метастатичним НКР становить усього 6-12 місяців.

Велика частина клінічних проявів множинної мієломи (ММ) пов'язана з остеолітичною деструкцією кісток. Так, під час аналізу перебігу хвороби понад тисячі пацієнтів із ММ остеолітичні вогнища було виявлено приблизно у 67% первинних пацієнтів, а з перебігом захворювання остеолітичні ураження спостерігалися у 84% хворих. На момент встановлення діагнозу явища остеопорозу були у 23% пацієнтів, больовий синдром різного ступеня вираженості – у 58%, патологічні переломи – у 26%, компресійні переломи – у 22% хворих. Середня тривалість життя пацієнтів із ММ становить 33 місяці, причому цей показник дещо вищий у пацієнтів у віці 65-70 років – 40,5 місяця.

Прогноз при метастазах у кістки залежить від низки факторів, серед яких, зокрема, агресивне зростання первинної пухлини; короткий часовий проміжок між лікуванням первинної пухлини і появою метастазів (безрецидивний період), відсутність рентгенологічних ознак склерозу кістки в ділянці метастазу до і після проведення системної терапії; множинність метастазів, особливо в поєднанні з ураженням вісцеральних органів, великий об'єм метастатичної пухлини; незадовільний загальний стан хворого.

В основі сучасних підходів до лікування метастатичних пухлин кісток лежить використання комбінованих і комплексних методів лікування, які дозволяють значно поліпшити якість життя цього контингенту хворих.

Під час вибору тактики лікування хворих на злоякісні новоутворення з метастатичними ураженнями скелета слід враховувати загальний стан пацієнта, тип пухлини та її радіочутливість, стадію процесу, включаючи середню тривалість життя хворого, попередню терапію, неврологічний статус, термін від появи перших симптомів ураження скелета, поширеність ураження скелета.

Лікування метастазів у частини хворих з онкопатологією може бути радикальним, однак у переважної більшості пацієнтів – лише паліативним. Основними завданнями терапії є зменшення вираженості больового синдрому, запобігання розвитку патологічних переломів, підвищення рухливості та функціональної активності хворих і, якщо можливо, збільшення тривалості їхнього життя. Все це можливо лише за умови застосування комплексу заходів, який включає: локальну дію (хірургічне лікування, променева терапія); системну терапію (хіміотерапія; гормонотерапія; препарати, що впливають на обмін кісткової тканини,– бісфосфонати), підтримувальну терапію (так зване supportive care – аналгетики, психологічна та соціальна допомога).

Під час паліативного лікування хворих із метастазами в кістки, особливо остеолітичного характеру, безперечні перспективи має використання бісфосфонатів (золендронова кислота, памідронова кислота тощо) – синтетичних аналогів неорганічного компонента кісткового матриксу. Застосування бісфосфонатів дає змогу у хворих з множинними остеолітичними метастазами в короткі терміни зменшити больовий синдром, кількість патологічних переломів, поліпшити їхнє самопочуття.

Бісфосфонати мають здатність до стримування резорбтивних процесів у кістках шляхом зниження активності остеокластів. Пригнічуючи резорбцію кістки, бісфосфонати гальмують росткові чинники, тим самим блокують зворотний зв'язок із пухлинними клітинами, що сприяє зниженню активності проліферації пухлинних клітин.

Бісфосфонати також здатні знижувати адгезію пухлинних клітин до кістки, що робить її менш доступною для них, стримуючи появу нових метастатичних вогнищ.

У комбінації зі стандартною протипухлинною терапією бісфосфонати уповільнюють прогресування кісткових метастазів, стабілізують зміни в кістках, що сприяє розвитку в цих ділянках остеосклерозу.

Променева терапія (ПТ) є традиційним засобом знеболення при метастатичному ураженні скелета. Пацієнтам із поодинокими метастатичними вогнищами в кістках, ураженням хребців та основи черепа (включаючи епідуральне поширення процесу) показано проведення ПТ. Крім того, навіть у пацієнтів із множинними метастазами ПТ на «ключові» ділянки дозволяє значно знизити потребу в наркотичних аналгетиках й істотно поліпшити якість життя хворого. Проведення локальної радіотерапії сприяє зменшенню вираженості больового синдрому приблизно у 80% хворих, понад 50% пацієнтів відзначають повне зникнення болю в ділянці опромінення вогнища метастатичного характеру. Крім того, ПТ дозволяє досягти консолідації (ремінералізації) патологічних переломів і є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом. Деякі автори рекомендують проведення курсів специфічної ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у комплексному лікуванні метастатичних уражень кісток. Як хіміотерапію I-II лінії при лікуванні метастатичного РМЗ застосовують переважно чотири препарати: циклофосфамід, 5-фторурацил, метотрексат і доксорубіцин; при монохіміотерапії застосовують, як правило, тільки доксорубіцин. Основними схемами ПХТ I-II лінії при лікуванні метастазів РМЗ у кістки є такі: CMF (циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил); CA (циклофосфамід, доксорубіцин); CAF (циклофосфамід, доксорубіцин, 5-фторурацил); CAMF (циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат, 5-фторурацил); CAP (циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин). Крім того, у схемах ПХТ застосовують гемцитабін, а також схеми з таксанами, в яких використовують доцетаксел або паклітаксел. Як ПХТ III-IV лінії застосовують мітоксантрон, мітоміцин, вінорельбін у комбінаціях: МММ (мітоміцин, мітоксантрон, метотрексат) або комбінації мітоміцина з вінорельбіном. При гормонозалежному РМЗ, у тому числі з метастатичним ураженням кісток, застосовують гормонотерапію: тамоксифен, летрозол, анастрозол, екземестан, фулвестрант.

Основним методом лікування метастазів РПЗ у кістки є гормонотерапія. Максимальна андрогенна блокада передбачає виконання хірургічної або хімічної кастрації у поєднанні із застосуванням антиандрогенів. Антиандрогени розрізняють за будовою і механізмом дії і поділяють на дві групи – нестероїдні та стероїдні. До нестероїдних антиандрогенів належать флутамід, нілутамід, бікалутамід, а до стероїдних – ципротерон і мегестрол ацетат. Упровадження в практику агоністів гонадотропін-рилізинг-гормона, таких як гозерелін, 3,6 мг 1 раз на 4 тиж, або гозерелін 10,8 мг 1 раз на 12 тиж, лейпрорелін 3,75 мг 1 раз на 4 тиж дозволило замінити хірургічну орхіектомію хімічною кастрацією. У випадках вичерпаних можливостей антиандрогенів можливе використання інгібіторів ароматази. Лікування за схемою максимальної андрогенної блокади практично ліквідувало терапію естрогенами: гексестрол, фосфестрол, хлортрианізен, поліестрадіол тощо. ПХТ малоефективна при метастазах РПЗ у кістки і переваг перед гормональною терапією немає, її використовують переважно при генералізованому процесі, при поєднанні з метастазами в інші органи і при низькодиференційованих формах. Найбільш часто застосовують схеми: CAF (циклофосфамід, доксорубіцин, 5-фторурацил); CAP (циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин).

При метастазах дрібноклітинного раку легенів (ДКРЛ) найчастіше проводять хіміотерапію (ХТ) з широким поєднанням таких препаратів, як доксорубіцин, циклофосфамід, метотрексат, вінкристин, 5-фторурацил, етопозид, цисплатин тощо.

За останнє десятиріччя стандартом для лікування хворих із ДКРЛ стала комбінація EP або EC (етопозид з цисплатином або карбоплатином), яка замінила популярні раніше комбінації CAV (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин), ACE (доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид), CAM (циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат) та інші комбінації.

Доведено, що комбінації EP (етопозид, цисплатин) і EC (етопозид, карбоплатин) мають протипухлинну активність при поширеному ДКРЛ у 61-78% пацієнтів (повний ефект у 10-32% хворих). Медіана виживання становить від 7,3 до 11,1 місяця.

Розвиток хіміотерапії в останнє десятиріччя сприяв подвоєнню середньої тривалості життя пацієнтів із IV стадією НДКРЛ з 4 до 8-10 місяців, а також збільшенню майже втричі показника трирічної виживаності (з 11-14 до 32-37%). При НДКРЛ застосовують курси ПХТ із використанням схем на основі цисплатину (цисплатин і гемцитабін або доцетаксел і цисплатин). Як монохіміотерапію застосовують капецитабін.

Метастази раку нирки (РН) іноді зумовлюють перші клінічні прояви прихованого перебігу пухлини нирки. За наявності поодиноких віддалених метастазів лікування доцільно починати з видалення первинної пухлини, а тоді вирішувати питання про хірургічне або консервативне лікування метастазу залежно від його локалізації. Під час консервативного лікування найчастіше використовують локальну ПТ на тлі гормональних препаратів: антиестрогенів (тамоксифен), інгібіторів ароматази, прогестинів або кортикостероїдів. У разі поєднання кісткових і легеневих метастазів найбільшого поширення набуло лікування альфа-інтерфероном. Найчастіше ХТ (5-фторурацил) поєднують із ПТ на ділянку окремих метастатичних вогнищ із найбільшою больовою симптоматикою або загрозою переломів. Для таргетної терапії застосовують сорафеніб.

На сьогодні сучасна протипухлинна терапія онкологічних хворих має низку істотних недоліків, одним із яких є «емпіричний характер» її призначення, оскільки не існує «абсолютних» ознак чутливості/резистентності пухлини до цитостатиків. Призначення протипухлинної

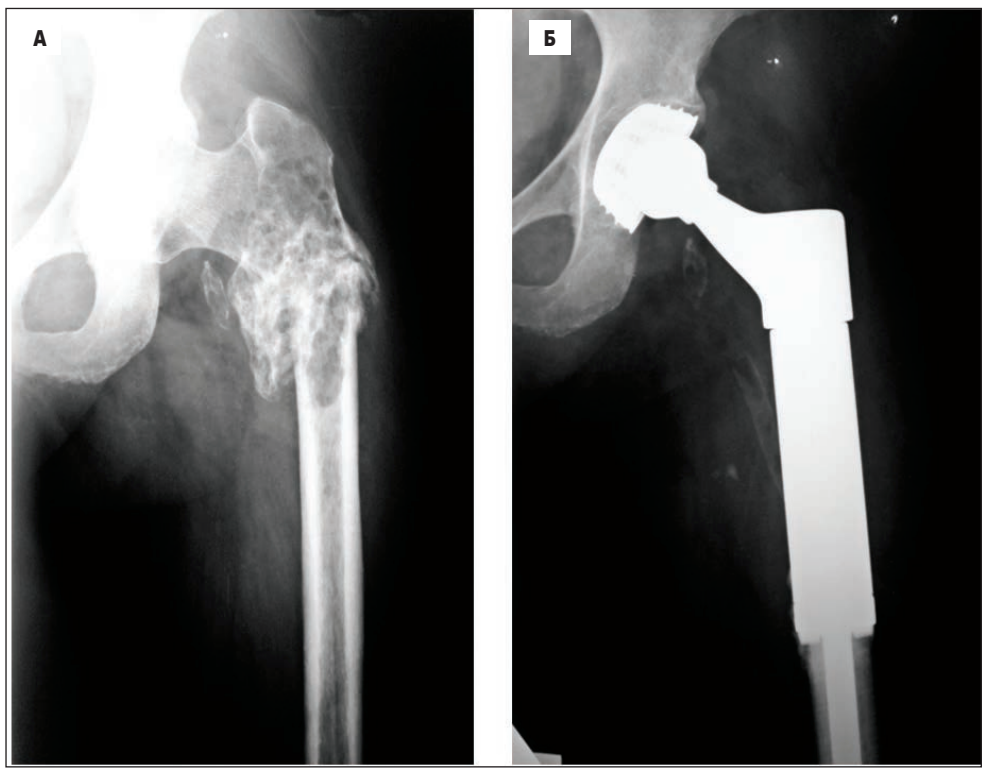


Рис. 1. А – метастаз раку нирки в стегнову кістку, патологічний перелом; Б – стан після резекції проксимального відділу стегнової кістки з метастатичною пухлиною та ендопротезування кульшового суглоба

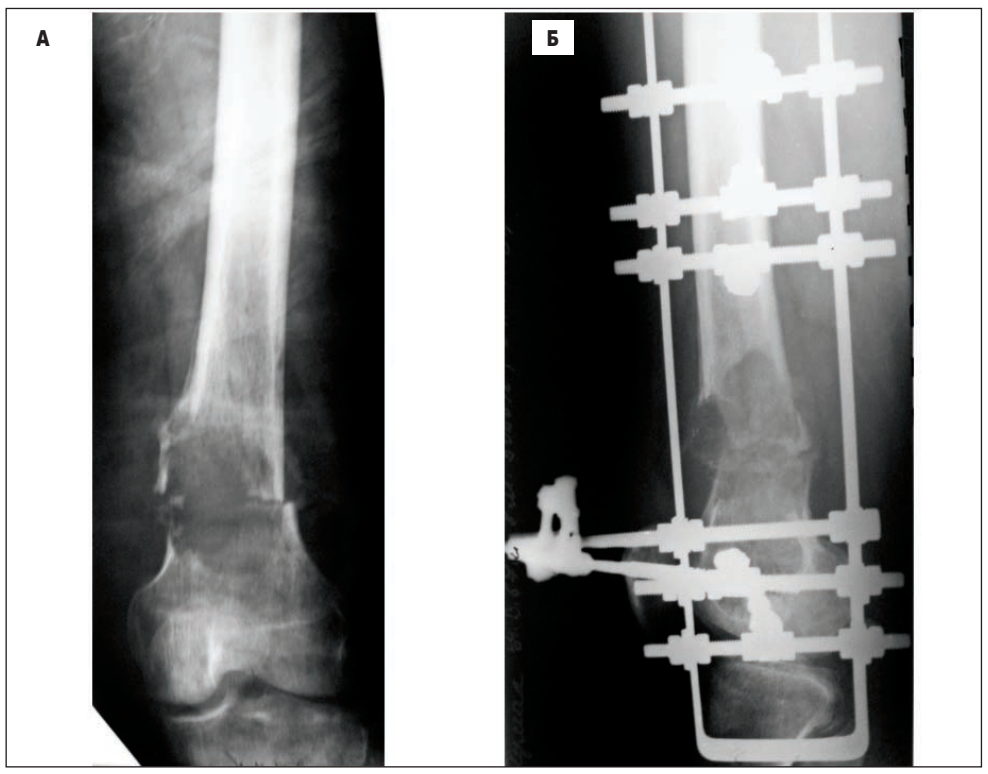


Рис. 2. А – метастаз раку легені в стегнову кістку, патологічний перелом; Б – стан після встановлення стрижневого апарата зовнішньої фіксації в дистальному відділі стегнової кістки

терапії базується на основних фенотипічних характеристиках пухлини і поширеності пухлинного процесу, ускладнюється відсутністю прямих прогностичних факторів ефективності та токсичності лікування.

Ще більшою є проблема лікування хворих у разі рецидивів хвороби і/або резистентності пухлин до протипухлинних агентів. При цьому часто рецидивні пухлини, які, як правило, метастазують, відрізняються від вихідної пухлини чутливістю до препаратів. В такому випадку застосовують конверсії одних схем ПХТ на інші, але досить часто і такі кроки не дають позитивних результатів або доводиться витрачати багато часу на підбір ефективних протипухлинних препаратів. Саме тому дослідження чутливості пухлинних клітин (із клінічного матеріалу) до різних класів протипухлинних препаратів і встановлення прямої цитотоксичної дії є надзвичайно актуальною темою як у фундаментальному, так і в практичному аспектах.

Таким чином, терапевтичні можливості лікування метастазів злоякісних пухлин у кістки за останні 10-15 років істотно зросли. Для метастазів пухлин, які мають ознаки гормональної чутливості, основною лікувальною ланкою є гормональна терапія. При кісткових метастазах пухлини без ознак гормональної чутливості, особливо з низьким ступенем диференціювання, або в поєднанні із метастазами в інші органи найбільш ефективною вважається системна ПХТ.

За останнє десятиріччя в клінічній практиці для лікування больового синдрому при метастатичних пухлинах почали використовувати деякі радіофармпрепарати (РФП), які є тропними до кісткової тканини. До них належать ^{89}Sr-хлорид (стронція хлорид), ^{135}Sm-оксабіфор (самарій), ^{186}Re-ГЕДФК (гідроксиетилдифосфонова кислота) і деякі інші.

З-поміж перерахованих радіонуклідів найбільше застосування отримав ^{89}Sr-хлорид. Цей радіонуклід є чистим бета-випромінювачем, і його можна застосовувати в амбулаторних умовах. Ефективність використання РФП доведена у хворих на РПЗ із метастазами в кістки.

За даними літератури, метастатичне ураження скелета є третьою за частотою локалізацією після метастатичного ураження легенів та печінки. Причому в скелеті ураження хребта злоякісними пухлинами зустрічається у 70% хворих, кісток таза і кінцівок – у 40%, ділянки кульшового суглоба – у 25% пацієнтів. Ризик виникнення патологічних переломів у довгих трубчастих кістках корелює зі ступенем деструкції кортикального шару. Перелом стає можливим у разі ураження кортикального шару більш ніж на 50%. Патологічні переломи, що потребують хірургічного лікування, зустрічаються у 9% хворих із метастазами в кістки.

У літературі повідомляється, що головними показаннями до хірургічного лікування метастатичного ураження кісток є солітарні метастази, явний больовий синдром, патологічний перелом або загроза його виникнення, але застосування тільки хірургічних методів лікування призводить до 45,6% рецидивів пухлини.

Хірургічне лікування, яке є паліативним методом у комбінованій терапії метастазів у кістки, відіграє важливу роль в адаптації хворих і полегшує їм проведення певних маніпуляцій. На цей час у світовій онкоортопедії хірургічні методи представлені ендопротезуванням, інтрамедулярним та накістковим остеосинтезом, кюретажем пухлини з використанням кісткового цементу, черезкістковим позавогнищевим остеосинтезом і стабілізуючими оперативними втручаннями на хребті.

Ендопротезування суглобів практично завжди обґрунтовано і є методом вибору при метастатичному ураженні суглобових сегментів кістки, проте використання ендопротезів, що заміщують 2/3 або цілу кістку при ураженні діафізу кістки, доволі травматично й виправдано тільки при солітарних метастазах або первинних кісткових пухлинах, коли воно спрямоване на лікування хворого (рис. 1, А, Б). Черезкістковий остеосинтез (рис. 2, А, Б) характеризується тривалістю лікування, яке часто перевищує тривалість життя хворого з IV стадією онкологічного процесу, використанням об'ємних конструкцій, які обмежують амплітуду рухів у суглобах, високою ймовірністю розвитку запальних ускладнень – до 40,8% у попередньо ослаблених хворих, проте є ефективним при множинних ураженнях, коли відбувся патологічний перелом кістки. При використанні васкуляризованих аутотрансплантатів не завжди можливо замістити значні кісткові дефекти. Цей метод потребує виконання додаткового втручання, збільшується обсяг крововтрати, розширюється обсяг хірургічного втручання. При застосуванні васкуляризованих трансплантатів необхідне спеціальне обладнання і володіння мікрохірургічною технікою. Спосіб алопластики також не вирішує проблеми заміщення великих дефектів кістки, що зумовлено високим відсотком розвитку ускладнень, тривалою функціональною реабілітацією хворих, особливо у випадках, коли необхідно виконувати великі резекції згідно з вимогами онкологічного радикалізму. З огляду на те, що більшість онкологічних хворих є ослабленими пацієнтами, можливість застосування малоінвазивних (кістковий цемент) методів лікування кісткових метастазів на сьогодні є актуальним питанням, але використання кісткового цементу при патологічних переломах довгих трубчастих кісток на тлі метастатичного характеру при великому ураженні кістки по довжині не завжди є достатнім. Цементна вставка при навантаженнях втрачає зв'язок із кісткою, що призводить до перелому, тому необхідний додатковий металоостеосинтез: накістковий або інтрамедулярний, що підсилює конструкцію і сприяє опороздатності та функції кінцівки, особливо при поодиноких метастазах і коли проведено передопераційне лікування (ПТ на вогнище ураження в кістці), а також отримано позитивну відповідь на застосування бісфосфонатів і ПХТ (рис. 3, А, Б). В основі хірургічного лікування при метастатичному ураженні хребта лежать два види втручань: декомпресуючі і декомпресуючо-стабілізуючі операції. Суть декомпресуючої операції полягає у видаленні дужок уражених хребців, унаслідок чого відбувається декомпресія спинного мозку з подальшою фіксацією хребта жорстким або м'яким корсетом. Але більш ефективні декомпресуючо-стабілізуючі операції, при яких стабілізація хребта відбувається за рахунок фіксації заднього опорного комплексу за допомогою транспедикулярних фіксаторів типу Харрінгтона, USS (універсальна спінальна система) або переднього опорного комплексу за допомогою протезів тіл хребців, ауто- і алотрансплантатів, вуглецевих композитних імплантатів, пластин (CSLP – cervical spine locking plate, тораколюмбальної пластини). В літературі також повідомляється про застосування малоінвазивного методу пластики хребців за допомогою кісткового цементу. Проведення хірургічного лікування при метастатичному ураженні хребта дозволяє зменшити больовий синдром, ліквідувати компресію спинного мозку та зменшити неврологічні порушення, при хірургічних втручаннях на довгих трубчастих кістках у разі метастатичного ураження вдається поліпшити опороздатність та функцію кінцівки, поліпшити якість життя хворих і в найближчому післяопераційному періоді проводити додаткову специфічну терапію (ПХТ, гормонотерапію, бісфосфонати тощо). Все вищезазначене свідчить про те, що комплексне лікування метастатичних уражень кісток, яке включає хірургічне лікування, ПТ, ПХТ, гормонотерапію, імунотерапію, застосування бісфосфонатів та радіонуклідів має найбільший позитивний ефект лікування та сприяє поліпшенню якості життя хворого.

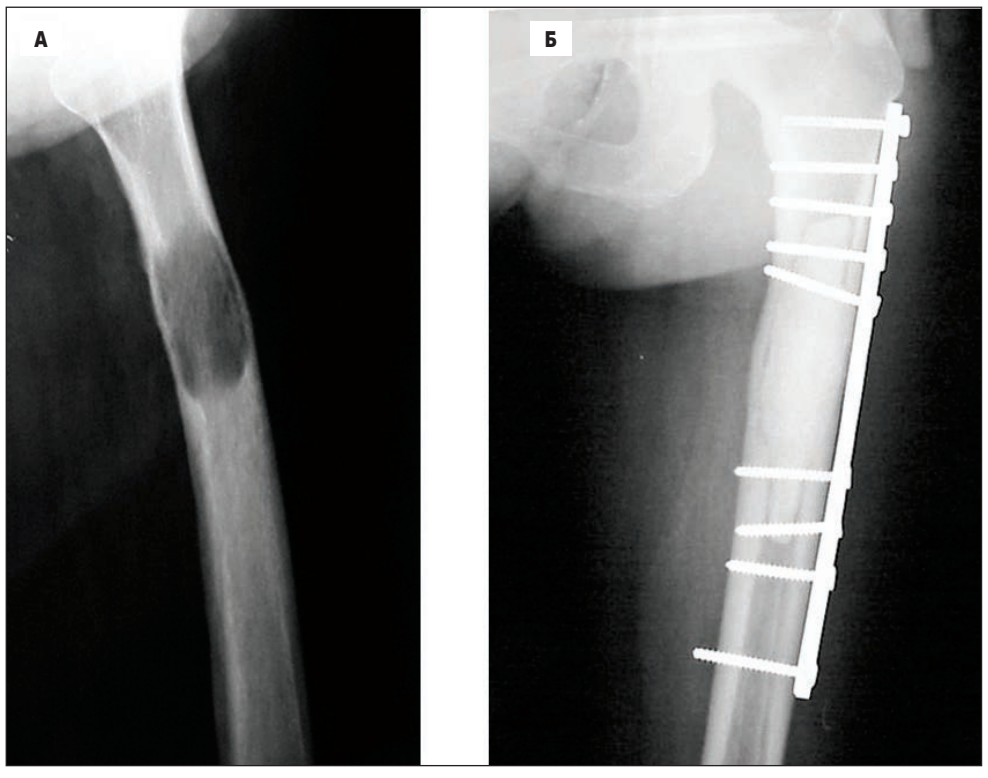


Рис. 3. А – метастаз раку молочної залози в стегнову кістку, загроза патологічного перелому; Б – стан після армованого металоостеосинтезу стегнової кістки (порожнину в кістці заповнено кістковим цементом і виконано додаткову фіксацію кістки накістковою пластиною)

В.С. Хоменко, В.Т. Поліщук, В.П. Перепелиця, А.В. Сироткін, Л.В. Хоменко, Житомирська обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського

Кісти холедоха: огляд літератури та власне клінічне спостереження

В.П. Перепелиця

В.С. Хоменко

Кісти холедоха (choledochal cysts) – є рідкісною патологією, яка характеризується локальним (сегментарним) розширенням біліарного дерева. Варто зауважити, що враховуючи анатомічну топіку кіст, більш правильним виглядає термін «кісти печінкових протоків». Виявлення та подальше ведення пацієнтів з цим захворюванням пов'язане з низкою проблемних моментів, оскільки більшість з них мають комбіновану гепатобіліарну патологію та нерідко – попередні оперативні втручання на жовчних шляхах. Неспецифічні клінічні прояви в дорослих не завжди дають змогу точної діагностики до появи таких серйозних ускладнень, як біліарний цироз, портальна гіпертензія, холелітіаз, гострий біліарний панкреатит, гострий холецистит, розвиток стриктур біліарного дерева, малігнізація. Тим не менш, більшість пацієнтів з кістозною дилатацією холедоха мають хороший прогноз у випадках ранньої діагностики та лікування.

Теорії розвитку кіст

Генез розвитку кістозних дилатацій продовжує широко дискутуватися в літературі, адже жодна з запропонованих теорій не в змозі повною мірою пояснити розвиток всіх типів кіст. Не можна однозначно стверджувати, що кісти холедоха носять виключно набутий або вроджений характер та, вірогідно, мають окремі механізми набутого або вродженого розвитку залежно від типу. Однією з найбільш поширених є теорія «спільного протоку», запропонована Babbitt в 1969 р., що пояснює розвиток кіст холедоха шляхом анатомічної аномалії, при якій відбувається високе злиття панкреатичної протоки та холедоха. У зв'язку з цим виникають стійкі рефлюкси панкреатичного соку в біліарне дерево з розвитком дегенеративних та кістозних змін в протоковій системі. Панкреато-біліарний рефлюкс також призводить до запалення слизової оболонки та деструкції епітелію, його малігнізації. Низка авторів повідомляють про наявність високої концентрації трипсиногену та фосфоліпази А2 в жовчі кістозно-дилатованого холедоха, які, в свою чергу, посилюють деструктивні процеси в жовчних протоках (Okada et al.). Зазначений патогенетичний механізм спостерігається в 57-96% випадків.

Дисфункція сфінктера Одді розглядається як один із предикторів панкреатичного рефлюксу.

Kusunoki і співавт. в проведеному дослідженні виявили недостатність вегетативної інервації, обумовленої недостатньою кількістю гангліозних клітин в вузькій частині холедоха. Провівши певну аналогію з хворобою Гіршпрунга та ахалазією кардії, автори висунули теорію гіпогангліозу. Але варто зауважити, що жодна з перелічених теорій не може пояснити розвиток кіст II типу та причин локального характеру дилатації внутрішньопечінкових проток (хвороби Каролі). Стосовно III типу кіст (холедохоцеле), просвіт яких може бути вистелений епітелієм дванадцятипалої кишки або біліарного дерева, існує припущення, що вони носять вроджений характер та розглядаються як варіант біліарних або дуоденальних дуплікаційних кіст. Вроджений генез розвитку V типу кіст (хвороби Каролі) практично не викликає сумнівів та розглядається з позиції неповноцінної структурної ембріональної модернізації внутрішньопечінкових протоків.

Географічна поширеність патології досить цікава. Так, за повідомленнями різних авторів, захворюваність в західних країнах становить 1:100000-1:150000 з переважанням патології серед жіночого населення 1:3-1:4. Помітно вища захворюваність серед азіатської популяції (частота 1:1000), 2/3 випадків реєструються серед населення Японії. В більшості випадків патологія діагностується серед дитячого населення, приблизно в 80% випадків – протягом перших 10 років життя.

Історія вивчення патології

Wheeler ввів термін «холедохоцеле» (через схожість з уретроцеле), яким охарактеризував дистальний варіант кістозної дилатації холедоха. В 1723 р. Abraham Vater вперше описав ампулярне розширення дистального відділу холедоха, тому описання цієї анатомічної аномалії призвело до появи терміна «ампула Фатера», який став використовуватися для позначення нормальної ампули, а не анатомічної аномалії, описаної автором. Douglas першим описав клінічний випадок діагностики кісти холедоха в 1852 р. В 1924 році MacWorter вперше здійснив видалення кісти холедоха. У світовій літературі описано більше 3000 випадків хвороби.

Класифікація

В 1959 році Alonso-Lej з колегами запропонували першу класифікацію кіст холедоха, яка включала розподіл на III типи. В 1977 році Todani розширив класифікацію, запропоновану Alonso-Lej, додавши хворобу Каролі та поєднаний варіант дилатації холедоха та внутрішньопечінкової кістозної дилатації (рис. 1).

I тип – кістозна або веретеноподібна дилатація печінкового чи загального жовчного протоку (50-80% випадків);

II тип – дивертикул холедоха (2%);

III тип – холедохоцеле (кістозна дилатація інтрадуоденального відділу холедоха 1,4-4,5%);

IV A-B тип – кістозна дилатація внутрішньопечінкових та позапечінкових протоків (15-35%);

V тип – кістозна дилатація внутрішньопечінкових протоків (20%).

Клінічна картина

Клінічні прояви певною мірою залежать від типу кістозної дилатації та віку, в якому виникли симптоми.

Так, за даними Liu-Bin Shi, класична тріада – біль в животі, пальпація утворення в черевній порожнині та жовтяниця – спостерігається не більш як в 20% випадків та більш характерна для дитячої популяції. Загальна характеристика клінічних проявів залежно від віку та типу кістозної дилатації наведені в таблицях 1 та 2 (J.S. de Vries et al.).

Таким чином, біль є найбільш частим симптомом, особливо серед дорослих, натомість жовтяниця – найбільш характерним симптомом в дитячій популяції, причому прослідковується чітка залежність між частотою симптому та віком – чим менший вік дитини, тим частіше виявляється синдром жовтяниці. У дорослих виявлення кіст холедоха здебільшого відбувається на етапі діагностичного пошуку іншої гепатобіліарної патології, яка носить основний, фоновий або супутній характер. За даними J.S de Vries і співавт., Buyukyavuz і співавт., найбільш частими симптомами у підлітків та дорослих є біль в животі, лихоманка, жовтяниця та блювання. Тривалий анамнез у дорослих пояснює чітку кореляцію симптомів холелітіазу та панкреатиту.

Таблиця 1. **Клінічні прояви кіст холедоха залежно від віку**

Симптоми	В цілому (n=42)	Група А (n=10) Вік – до 2 років	Група В (n=11) Вік – 2-16 років	Група С (n=21) Вік – старші за 16 років
Абдомінальний біль	32	3	9	20
Жовтяниця	24	10	8	6
Нудота/блювання	19	4	8	7
Гепатомегалія	14	9	4	1
Втрата ваги	10	4	2	4
Пальпаторний утвір в животі	7	3	3	2
Портальна гіпертензія	1	0	1	0
Сепсис	1	0	0	1
Холангіт	15	2	6	7
Гострий панкреатит	7	1	4	2
Літіаз	10	2	2	6

Таблиця 2. **Клінічні прояви кіст холедоха залежно від типу кістозної дилатації**

Симптоми	I тип (n=30)	II тип (n=2)	III тип (n=1)	IV тип (n=4)	V тип (n=5)
Абдомінальний біль	21	1	1	4	5
Жовтяниця	17	1	0	4	2
Нудота/блювання	17	0	0	1	1
Гепатомегалія	11	1	0	1	1
Втрата ваги	8	1	0	0	1
Пальпаторний утвір в животі	7	0	0	0	0
Портальна гіпертензія	1	0	0	0	0
Сепсис	0	0	0	1	0
Холангіт	8	1	0	2	4
Гострий панкреатит	6	0	0	1	0
Літіаз	4	0	0	2	4

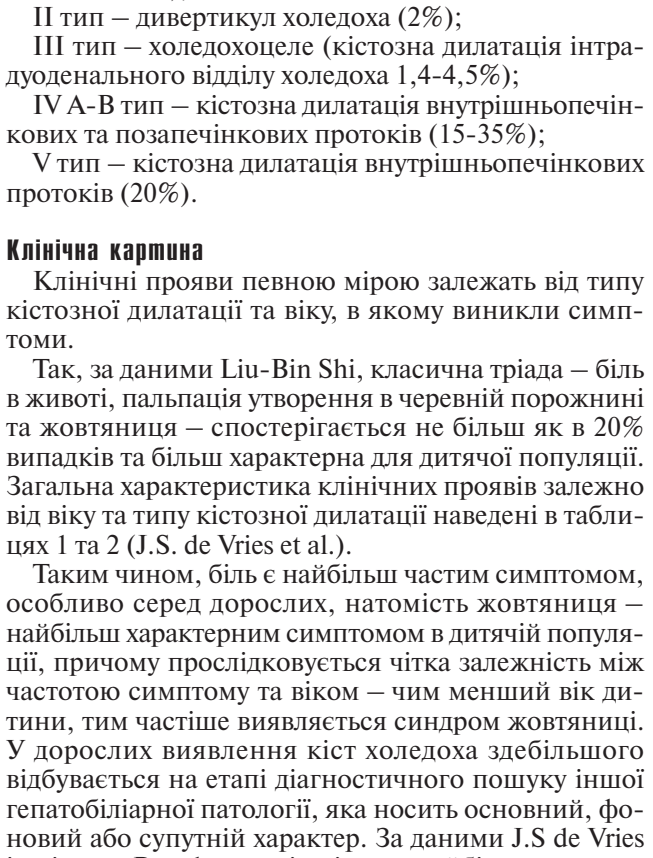


Рис. 1. Класифікація кіст холедоха (За Hiroyuki Tadokoro, Masaru Takase)

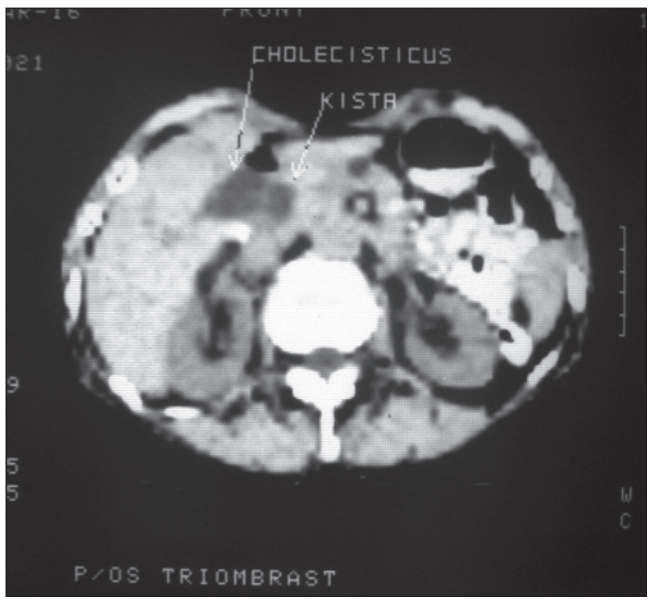


Рис. 2. КТ органів черевної порожнини з підсиленням. Кіста холедоха (вказано стрілками)

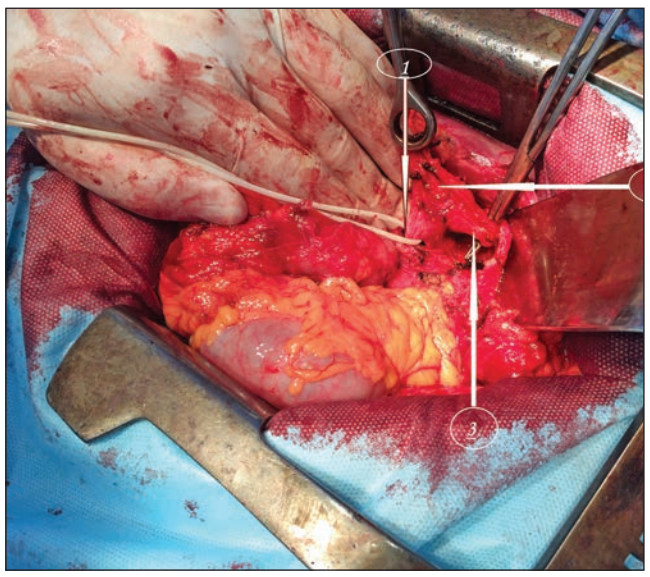


Рис. 3. Інтраопераційний вигляд кісти холедоха: 1 – супрадуоденальний відділ холедоха; 2 – порожнина кісти; 3 – ductus hepaticus comunis

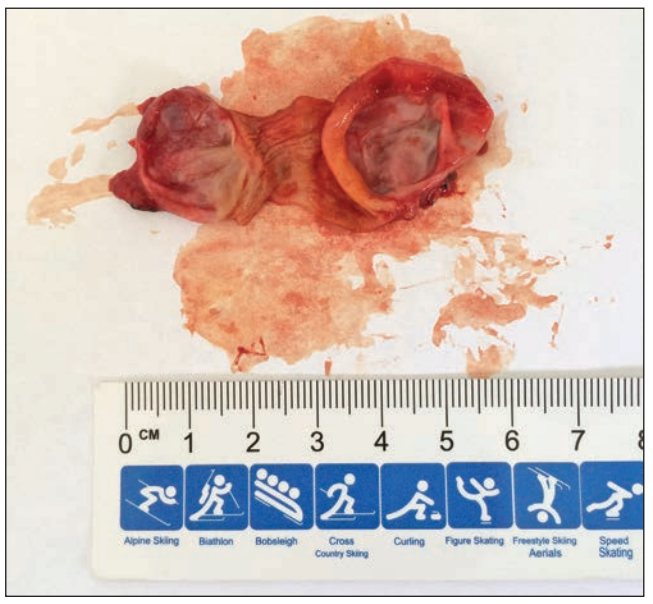


Рис. 4. Макропрепарат: кіста холедоха 3×6 см, в просвіті – жовч. Атрофія стінок

Інструментальна діагностика

Первинним «скринінговим» методом виявлення кіст холедоха є ультрасонографія, яка виявляє кістозну масу в підпечінковому просторі (крім жовчного міхура). Чутливість методики становить 71-97%.

Комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) мають широке застосування у разі високої підозри та необхідності диференційної діагностики з іншими кістозними неоплазіями черевної порожнини.

Використання КТ з площинною реконструкцією має застосовуватися у випадках підозри на аномальне злиття панкреатобіліарного тракту, точність методики становить 89%.

КТ-холангіографія дозволяє візуалізувати кісти з точністю до 91%, тоді як МРХПГ – в 100% випадків. Остання, у зв'язку з неінвазивністю та відсутністю іонізуючого навантаження, має бути методикою вибору в дітей.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) є золотим стандартом діагностики аномально високого злиття панкреато-біліарного тракту, проте використання методики асоційоване з високими показниками ускладнень та смертності. Тому в розрізі вибору методу діагностики кіст холедоха найраціональнішою є МРХПГ.

Лікування

Історичним багажем в лікування кіст холедоха варто вважати формування кістентероанастомозу (за виключенням випадків ускладненого перебігу кіст), так як одним з найбільш грізних ускладнень кістозних утворень холедоха є їх малігнізація з розвитком холангіокарциноми холедоха та жовчного міхура. В цілому повідомляється про ризик розвитку холангіокарциноми в межах 10-15% випадків. За даними Visser і співавт., малігнізація ровивається в 30% пацієнтів, які перенесли кістентеростомію. Прослідковується чітка кореляція між віком хворих та відсотком приросту ризику малігнізації з 2,3% у хворих віком 20-30 років до 75% в віковій групі >70 років. Як було доведено у низці досліджень, можливість розвитку холангіокарциноми існує також і в осіб молодших за 20 років. Морфологія карцином наступна: 73-84% – аденокарцинома, 10% – анапластичний рак, 5-7% – недиференційована карцинома, 5% – сквамозна карцинома, 1,5% – інші види. В 50-62% випадків локалізацією карциноми є позапечінкові жовчні протоки, в 38-46% – жовчний міхур, у 2,5% – внутрішньопечінкові протоки.

В огляді Todani і співавт. продемонстровано, що найчастіше холангіокарцинома розвивається при I типі кіст – 68%, при IV типі – в 21% випадків, при V типі – в 6%, при II типі – в 5% та при III типі кіст – в 1,6% випадків. За даними Kobayashi, ризик розвитку карциноми біліарного дерева залишається високим у хворих, що перенесли радикальну резекцію кісти зі збереженням аномально високого злиття панкреато-біліарного співустя. В таких пацієнтів ризик малігнізації зростає на 16-55%.

Резекція кісти з формування біліодигестивного співустя на виключеній за Ру петлі є найбільш раціональною. Біліодигестивний анастомоз з дванадцятипалою кишкою не рекомендований через збільшення ризику розвитку стриктури, рефлюкс-гастриту та раку шлунка.

II та III типи кіст асоційовані з мінімальним ризиком малігнізації. Хірургічне лікування кіст II типу полягає у видаленні дивертикулярного мішка з глухим швом холедоха. У випадках кіст III типу невеликих розмірів показана папілосфінктеротомія, а у разі ускладненого перебігу (дуоденальна обструкція, гострий панкретит) – трансдуоденальне видалення.

Хвороба Каролі (V тип) – найбільш складний варіант патології. Лікування полягає в резекції враженої долі печінки або ортотопічної трансплантації.

Хірургічна корекція I та IV типів полягає в видаленні кістозно зміненого позапечінкового протоку з локальною резекцією внутрішньопечінкової кістозної дилатації, з формуванням біліодигестивного співустя.

Власне клінічне спостереження

Хвора С., 1950 р.н., госпіталізована в хірургічне відділення Житомирської обласної клінічної лікарні зі скаргами на періодичне підвищення температури тіла до 37-37,5 °С, нудоту, біль у правому підребер'ї. Хворіє тривалий час. Контакт з інфекційними хворими протягом останніх декількох тижнів заперечує. Оперативні втручання: 1983 рік – лапаротомія, холецистектомія.

Об'єктивно: загальний стан пацієнтки ближче до задовільного. Хвора нормостенічної тілобудови, в свідомості, адекватно орієнтується в часі та просторі. Шкіра, видимі слизові оболонки звичайного кольору, язик вологий, не обкладений. Температура тіла – 37,1°С. Тони серця ритмічні, АТ – 130/85 мм рт. ст., пульс – 86/хв, задовільного наповнення та напруження. В легенях – везикулярне дихання. ЧДР – 18/хв. Периферичні лімфовузли не пальпуються. При пальпації живота відмічається помірна болючість у правому підребер'ї, печінка не пальпується. Печінкова тупість збережена. Кишечник не здутий, перистальтика задовільна. Симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичні набряки відсутні.

Лабораторні показники на момент поступлення:

Загальний аналіз крові: Hb – 137 г/л, еритроцити – $4,5\times10^{12}$/л, КП – 0,9, рівень лейкоцитів – 8×10^{9}/л, паличкоядерні лейкоцити – 7%, сегментоядерні – 67%, лімфоцити – 22%, моноцити – 4%, ШОЕ – 8.

Загальний аналіз сечі: солом'яно-жовта, прозора, реакція кисла, еритроцити – 0-1 в п/з, лейкоцити – 2-3 в п/з, питома вага – 1018, білок – 0,123%.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 95%, фібриноген А – 4 г/л, фібриноген Б ++, АЧТЧ – 55 с.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 75 г/л, загальний білірубін – 21,5 мкмоль/л, прямий білірубін – 16,6 мкмоль/л, сечовина – 6,5 ммоль/л, креатинін – 60 мкмоль/л, АЛТ – 35 Од/л, АСТ – 42 Од/л, глюкоза крові – 6,8 ммоль/л.

УЗД органів черевної порожнини: проста кіста правої долі печінки, гемангіома правої долі печінки, прояви хронічного панкреатиту, двобічний нефроптоз.

Комп'ютерна томографія ОЧП з підсиленням: КТ-ознаки кістозного утворення воріт печінки (голівки підшлункової залози?) з ознаками обтураційної жовчної гіпертензії, лімфаденопатія гепатодуоденальної та мезентеріальної ділянок (рис. 2).

ЕФГДС: поверхнева гастропатія.

ЕхоКГ: вікові зміни, скоротлива здатність міокарда збережена.

Оглядова рентгенографія ОГК: патології не виявлено.

Враховуючи отримані дані скарг, огляду, анамнезу, додаткових методів інструментальної та лабораторної діагностики, встановлено **передопераційний діагноз:** новоутворення воріт печінки, кіста голівки підшлункової залози.

Хворій за абсолютними показами **рекомендоване оперативне втручання в об'ємі:** лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини з вирішенням об'єму втручання інтраопераційно. Згоду отримано.

Під загальним знеболення з ШВЛ після обробки операційного поля виконано верхньо-серединну лапаротомію. В підпечінковому просторі виявлено адгезивний процес. Злуки роз'єднано. Розкрито сальникову сумку шляхом мобілізації шлунково-ободової зв'язки. Підшлункова залоза пальпаторно не змінена. Мобілізовано гепатікохоледох, в проекції останнього (нижче рівня злиття печінкових протоків до супрадуоденального відділу) – кістозний утвір 3×6 см (рис. 3). Резекція кісти (рис. 4). Сформовано позадуободовий гепатикоєюноанастомоз на виключеній за Ру петлі. Фіксація відвідної петлі в вікні «mesocolon», дренаж в підпечінковий простір. Контроль гемостазу. Рана пошарово ушита. Крововтрата – 100 мл.

В післяопераційному періоді: незначний правобічний гідроторакс (100 мл), ліквідований консервативно. Дренаж з черевної порожнини видалено на 3-тю добу. Шви знято на 8-му добу. Виписана зі стаціонару на 9-ту добу під амбулаторне спостереження хірурга.

ПГД № 11774-78: Серозна кіста.

Висновки

Кісти холедоха є рідкісною патологією біліарного дерева та діагностуються в більшості випадків в дитячому віці.

Жодна з теорій не пояснює повною мірою генез кіст, тому, вірогідно, кожен окремий анатомічний варіант має окремий вроджений або набутий механізм розвитку.

Специфічна клінічна картина відсутня, що утруднює діагностику.

Використання рентгеноконтрастних методів та МРХПГ є пріоритетними та найбільш інформативними в діагностиці.

Хірургічне лікування є безальтернативним, враховуючи високий ризик малігнізації та специфічних біліарних ускладнень, та залежить від анатомічного варіанту кісти.

Література

1. Singhame J. et al. Choledochal cysts // J can chir.– 2009.– Vol. 52.– № 5.– P. 434-440.
2. Shi L.B., Peng S.Y., Meng X.K. et al. Diagnosis and treatment of congenital choledochal cyst: 20 years' experience in China // World J Gastroenterol.– 2001.– № 7.– P. 732-734. [PubMed: 11819865]
3. J.S. de Vries, S. de Vries, D.C. Aronson, D.K. Bosman, E.A.J. Rauws, A. Bosma, H.A. Heij, D.J. Gouma, and T.M. van Gulik. Choledochal Cysts: Age of presentation, symptoms, and late complications related to todani's classifcation // Journal of Pediatric Surgery.– 2002.– Vol 37.– № 11.– P. 1568-1573.
4. Pamela A. Lipsett, Henry A. Pitt. Surgical treatment of choledochal cysts // J Hepatobiliary Pancreat Surg.– 2003.– № 10.– P. 352-359.
5. Shigeru Ono, Shigehisa Fumino, Shinichi Shimadera, Naomi Iwai. Long-term outcomes after hepaticojejunostomy for choledochal cyst: a 10- to 27-year follow-up // Journal of Pediatric Surgery.– 2010.– Vol. 45.– P. 376-378.
6. Kumara Manoj Capt Gp, Rajagopalan Brig S. Choledochal cyst // Medical journal armed forces india.– 2012.– Vol 68.– P. 296-298.
7. Soares Kevin C. et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management // J Am Coll Surg.– 2014.– 219(6).– P. 1167-1180.
8. Tadokoro Hiroyuki, Takase Masaru. Recent advances in choledochal cysts // Open Journal of Gastroenterology.– 2012.– № 2.– P. 145-154.
9. Bhavsar Mahendra S., Vora Hasmukh B., Giriyappa Venugopal H. Choledochal Cysts: A Review of Literature // The saudi journal of gastroenterology.– 2012.– № 4.– P. 230-236.
10. Yanai T. et al. Roux-en-Y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst: which is better? // Pediatr Surg Int.– 2005.– № 21.– P. 5-7. [PubMed: 15372285]
11. Mac Worter G.L. Congenital cystic dilatatin of the common bile duct // Ann Surg.– 1924.– № 8.– P. 604-625.

А.М. Кваченюк, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»;
Л.А. Луценко, Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

А.М. Кваченюк

Інциденталоми надниркових залоз (англ. incident – випадковий) визначають як пухлини, випадково виявлені при обстеженні на предмет інших захворювань. Іноді ці утворення виявляють під час оперативних втручань (в тому числі лапароскопічних) з приводу інших захворювань (холецистектомія, видалення каменів нирки тощо).

Інциденталоми надниркових залоз (ІН) – це збірне поняття, яке поєднує випадково виявлені пухлинні утворення, псевдонадниркові та інфекційні ураження, кісти, гематоми. Діагноз ІН є завжди попереднім та ставиться до визначення гормональної активності пухлини й вимагає подальшого обстеження для встановлення остаточного діагнозу та відпрацювання тактики лікування.

ІН являють собою досить неоднорідну групу пухлин, які відрізняються за морфологією, гормональною активністю, клінічною картиною тощо. Клініко-морфологічна класифікація пухлин надниркових залоз (НЗ) базується на Міжнародній статистичній класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я X перегляду (табл. 1).

Нами проведено обстеження 333 хворих віком від 18 до 84 років, які вперше звернулися до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 1994 по 2010 рік у зв'язку з виявленням ІН. У 92,2% випадків пухлину було виявлено випадково при обстеженні з приводу жовчо- та сечокам'яної хвороби, гепатиту, панкреатиту, у 7,8% – при диспансерному обстеженні. Серед наших хворих 135 пацієнтам було проведено оперативне видалення ІН з наступним патогістологічним дослідженням, 198 хворих знаходилися під спостереженням більше 5 років. Серед усіх випадків ІН 81,1% виявлено в осіб віком старше 40 років, що відповідає даним літератури. Найрідше ІН зустрічалися у віці до 20 років (0,6%) та 20-29 років (6,6%). Переважну більшість серед наших хворих становили жінки – 226 (67,9%), в тому числі серед хворих з гормонально-неактивними адренокортикальними аденомами – 157 (68,6%) пацієнток.

Розподіл обстежених хворих за нозологіями відображено в таблиці 2.

Для визначення стадійності злоякісних утворень НЗ використовується найбільш розповсюджена та визнана система за D.A. MacFarlane. В 2005 році вищезазначена система модифікована науковцями ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» І.В. Комісаренком, С.Й. Рибаковим, А.М. Кваченюком (табл. 3). На відміну від сучасних систем стадійності для солідних пухлин інших локалізацій, система стадійності злоякісних утворень НЗ за D.A. MacFarlane групує хворих за розмірами пухлини, ознаками спаяності, безпосередньої інвазії в навколишні органи, наявності метастатичного ураження регіонарних колекторів лімфовідтоку та віддалених метастазів. Модифікація науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» полягає в більш детальному визначенні ступеня регіонарного метастазування (N0-2), що є важливим при розробці радикального хірургічного втручання та для вивчення прогностичних факторів хвороби.

Сучасні хірургічні технології дозволяють з мінімальною травматичністю та високим ступенем ефективності виконувати оперативні втручання при новоутвореннях. Але проведене у частини хворих хірургічне лікування ІН не завжди покращує якість життя пацієнта. Вибір хірургічного лікування чи динамічного спостереження хворого повинен бути чітко обґрунтований. При виборі тактики ведення пацієнта з ІН постає два питання: перше – визначення гормональної активності, друге – виключення злоякісного процесу. Тобто оптимальний алгоритм тактики ведення хворих з ІН повинен включати комплексну оцінку результатів лабораторного та інструментальних обстежень.

На сьогоднішній день опубліковано низку робіт, які аналізують та узагальнюють досвід діагностики та лікування ІН (алгоритм Національного інституту здоров'я США, 2002; Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium, 2005; The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline, 2008; Guidelines for management of patients with primary aldosteronism, 2008; рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської асоціації ендокринних хірургів, 2009). Але, незважаючи на фундаментальність досліджень та широке впровадження нових методів топічної діагностики (комп'ютерна томографія – КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ, спіральна КТ) та їх модифікації (внутрішньовенне посилення тощо), які дозволяють не тільки виявити ІН, а й охарактеризувати її, залишається не до кінця вирішеним питання диференційної діагностики доброякісних та злоякісних ІН.

На нашу думку, при визначенні показань для оперативного втручання орієнтуватися тільки на розмір ІН недоцільно. Оскільки, з одного боку, навіть при розмірах ІН <4 см є необхідність виключення злоякісного процесу, так як ризик карциноми НЗ при таких розмірах ІН становить 2-7%. З іншого боку, використовувати більш жорсткі критерії для оперативного втручання, а саме розмір ІН ≥4 см, недоцільно. В нашому дослідженні розміри третини ІН (33,3%), верифікованих як адренокортикальні аденоми (АКА), знаходилися в межах 4-6 см, що потребує необхідності диференційної діагностики з метою уникнення невиправданих оперативних втручань, особливо у пацієнтів похилого віку, оскільки гормонально-неактивні АКА були здебільшого притаманні саме цій категорії хворих, яка найчастіше має різну супутню загальносоматичну патологію. Використання в якості критерію паралельно з розміром ІН лише нативної щільності <10 HU з метою виключення злоякісного процесу призводить до гіпердіагностики злоякісного потенціалу ІН та збільшення частоти невиправданих хірургічних втручань.

Таким чином, з одного боку, існує достатня кількість необґрунтованих оперативних втручань, які можуть призвести до зниження якості життя пацієнтів, а з іншого – несвоєчасна діагностика злоякісного процесу призводить до значного погіршення прогнозу в разі злоякісності пухлини НЗ. Отже, необхідно запідозрити можливу злоякісність ІН на етапі виявлення утворення, причому незалежно від його розміру. Крім того, важливо до оперативного втручання діагностувати гормональний статус ІН, оскільки гормональна активність утворення призводить до підвищення інтраопераційного ризику для життя пацієнтів.

Враховуючи те, що на момент виявлення ІН та постановки попереднього діагнозу «Інциденталома надниркової залози» лікар має результати інструментальних методів дослідження (КТ, УЗД), раціонально тактику ведення пацієнта почати вибудовувати з оцінки результатів інструментальних методів.

На першому етапі необхідно оцінити розміри утворення. При розмірах ІН >6 см, незважаючи на значну кількість доброякісних утворень такого розміру, беззаперечно необхідно проводити оперативне лікування, незалежно від гормональної активності утворення, оскільки ризик злоякісності при цих розмірах утворення зростає до 25-56%. Для виключення пухлини мозкової речовини НЗ з метою зниження інтраопераційного ризику необхідне визначення рівня метанефринів та норметанефринів в плазмі чи добовій сечі.

Таблиця 1. **Класифікація пухлин НЗ**

	Вид пухлини	Доброякісні	Злоякісні
Первинні пухлини	Пухлини коркової речовини	1) АКА: а) СІК; б) вірильний синдром; в) синдром Конна; г) синдром фемінізації; д) гормонально-неактивна	1) АКР: а) СІК; б) вірильний синдром; в) синдром Конна; г) синдром фемінізації; д) гормонально-неактивний 2) анапластичний рак кори НЗ
	Пухлини мозкової речовини	1) ФХЦ: а) кризовий перебіг; б) постійний перебіг; в) змішаний перебіг; г) гормонально-неактивна	1) ФХБ: а) кризовий перебіг; б) постійний перебіг; в) змішаний перебіг; г) гормонально-неактивна
	Мезенхімальні пухлини	1) ліпома; 2) фіброма; 3) гемангіома; 4) тератома	1) ліпосаркома; 2) фібросаркома; 3) злоякісна гемангіома; 4) тератобластома; 5) саркома
	Кісти		
Вторинні пухлини	Метастази карцином		Легені, грудна залоза, підшлункова залоза, простата тощо

Таблиця 2. **Розподіл хворих за нозологічними одиницями (клініко-морфологічна класифікація)**

Група прооперованих, n=135		Група спостереження, n=198	
Нозології	**Кількість хворих (%)**	**Нозології**	**Кількість хворих (%)**
АКА: кортикостероми – 19 альдостероми – 10 андростероми – 5 гормонально-неактивні – 41	75 (55,6%)	АКА, гормонально-неактивні	188 (95,0%)
АКР, гормонально-неактивний	9 (6,7%)	АКР, гормонально-неактивний	1 (0,5%)
Метастази в НЗ	3 (2,2%)	Метастази в НЗ	–
Пухлини мозкової речовини НЗ	39 (28,9%)	Пухлини мозкової речовини НЗ	–
Ліпома	1 (0,7%)	Ліпома	–
Гематоми	3 (2,2%)	Гематома	–
Гемангіома	–	Гемангіома	1 (0,5%)
Кісти	5 (3,7%)	Кісти	7 (3,5%)
Фіброма	–	Фіброма	1 (0,5 %)

Таблиця 3. **Стадійні системи для адренокортикального раку**

Стадія	T N M
I	T_1 (≤5см, без інвазії), N_0, M_0
II	T_2 (>5см, без інвазії), N_0, M_0
III $T_3N_0M_0$, $T_{1-3}N_{1-2}M_0$	T_3 (будь-який розмір пухлини, але локальна інвазія в навколишню клітковину, без залучення прилеглих органів, пряме проростання пухлини в нижню порожнисту вену або ниркову вену) та/або N_{1-2} (ураження реґіонарних лімфовузлів: N_1-паранефральні, N_2-парааортальні, паракавальні), M_0
IV $T_4N_0M_0$, $T_{1-4}N_{1-2}M_0$ $T_{1-4}N_{0-2}M_1$	T_4 (будь-який розмір пухлини, з інвазією в прилеглі органи) та/або фіксовані уражені лімфовузли та/або M_1 (віддалені метастази)

При виявленні ІН ≤6 см в діаметрі, на нашу думку, доцільності в розділенні ІН за розмірами на дві підгрупи (<4 см та 4-6 см) немає. В обох випадках є необхідність виключення злоякісного процесу. Тому при виявленні ІН розміром ≤6 см для вибору подальшої тактики ведення пацієнта крім нативної щільності необхідно проаналізувати інші УЗ- та КТ-ознаки утворення, а саме контури, форму, щільність після введення контрастної речовини та градієнт концентрації, наявність інвазії та лімфаденопатії, а також з'ясувати обтяженість онкологічного анамнезу.

Таким чином, при виявленні ІН ≤6 см в першу чергу потрібно оцінити нативну щільність утворення. При нативній щільності <10 HU злоякісний потенціал утворення низький, і виявлену ІН можна верифікувати як доброякісну. Для вибору подальшої тактики необхідне лабораторне дообстеження для виключення гіперфункції НЗ, а саме гіперкортицизму, гіперальдостеронізму (за наявності артеріальної гіпертензії – АГ), вірильного синдрому та гіперфункції мозкової речовини. Необхідно враховувати можливість хибнопозитивного підвищення у хворих з ІН рівня метанефринів, нативна щільність яких <10 HU.

Порогове значення нативної щільності як показника високого злоякісного потенціалу ІН встановити неможливо, оскільки серед утворень менше 6 см нативна щільність коливалася в межах 25-46 HU серед ІН, верифікованих в подальшому як доброякісні, та в межах 11-52 HU серед ІН, верифікованих в подальшому як злоякісні. Тому для ІН розмірами ≤6 см з нативною щільністю >10 HU з метою виявлення злоякісного потенціалу ІН необхідно використати показники контрастної щільності та градієнту щільності. Контрастна щільність >50 HU та/або градієнт щільності ≥20 HU підтверджують проліферативну та метаболічну активність пухлини, отже до цієї ІН необхідно ставитись як до утворення, що має високий злоякісний потенціал. Враховуючи, що контрастна щільність >50 HU та/або градієнт щільності ≥20 HU також характерні для більшості пухлин мозкової речовини, визначення рівня метанефринів має абсолютну (100%) чутливість та специфічність у проведенні диференційної діагностики між злоякісними утвореннями та феохромоцитомою (ФХЦ) та дозволить вибрати правильну тактику перед- та інтраопераційної підготовки пацієнта.

Поєднання контрастної щільності >50 HU та/або градієнту щільності ≥20 HU з обтяженим онкологічним анамнезом вимагає виключення метастазів в НЗ, отже є прямим показом до проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та порівняння з морфологічною будовою первинної пухлини.

При контрастній щільності ≤50 HU та градієнті щільності <20 HU необхідно проаналізувати інші КТ-ознаки ІН, а саме контури і форму утворення, наявність ознак інвазії та лімфаденопатії. За наявності нечітких контурів, неправильної форми ІН, чітких ознаках інвазії та лімфаденопатії ІН можна верифікувати як потенційно злоякісну.

Наступним етапом обстеження пацієнта з ІН, яка має розміри ≤6 см, контрастну щільність ≤50 HU та градієнт щільності <20 HU, є виключення гормональної гіперсекреції, а саме гіперкортицизму, за наявності підвищеного тиску – гіперальдостеронізму, вірильного синдрому та гіперпродукції мозкової речовини НЗ.

Поєднання нативної щільності менше 30 HU з анехогенною структурою ІН та наявністю чіткої капсули за даними УЗД свідчить про низький злоякісний потенціал утворення та характерне для кіст НЗ.

При виявленні ІН обов'язковою є оцінка клінічної симптоматики, яка може мати неспецифічний характер або бути зумовленою гормональною гіперпродукцією гормонів, які синтезуються цим утворенням. За даними різних авторів, що базуються на клініко-морфологічних дослідженнях, більшість ІН (76,5-94%) представлено гормонально-неактивними АКА. Однак у частини хворих можливі субклінічні варіанти перебігу гормонально-активних пухлин. У зв'язку з чим є обов'язковим проведення відповідних лабораторних обстежень для виявлення гіперальдостеронізму, гіперкортицизму, вірильного синдрому, підвищеної секреції катехоламінів (КА), асоційованих з ІН.

За даними літератури, частка альдостером серед ІН відносно невелика та становить 0,6-3,3%. Поширеність ФХЦ серед пацієнтів з ІН, за даними різних авторів, становить від 1,5 до 23%. Справжня розповсюдженість субклінічного синдрому Іценка-Кушинга (СІК) серед пацієнтів з ІН до теперішнього часу невідома, оскільки не розроблено єдиних критеріїв діагностики цього стану. Вважається, що частота субклінічного СІК, асоційованого з пухлиною НЗ, залежно від методик дослідження становить від 0,028 до 20%. Більш рідкісна з адренокортикальних пухлин андростерома – гормонально-активна, вірилізуюча пухлина, яка продукує чоловічі статеві гормони. Частіше розвивається у жінок і вважається досить рідкісною патологією.

При виявленні ІН клінічна частина обстеження повинна включати вивчення анамнезу, скарг хворих, оцінку давності скарг, даних об'єктивного огляду за органами та системами. Особлива увага повинна бути направлена на онкологічний анамнез хворого, наявність АГ, ступінь її тяжкості, характер та давність перебігу АГ, наявність надлишкової маси тіла та ожиріння, ознак порушень вуглеводного обміну.

Клінічна симптоматика може мати неспецифічний характер або бути зумовленою гормональною гіперпродукцією гормонів, які синтезуються цим утворенням. Скарги неспецифічного характеру можуть проявлятися швидкою втомлюваністю, загальною слабкістю, неінтенсивними болями в животі без певної локалізації тощо. Крім того, завжди необхідні детальне опитування та огляд пацієнта з ІН для виявлення клінічних ознак адреналової гіперсекреції. В зазначених випадках клінічна картина може асоціюватися з порушеннями вуглеводного обміну, надлишковою вагою, АГ, порушенням статевої функції, змінами шкірного покриву. Варіанти клінічних проявів залежать від багатьох факторів і в першу чергу обумовлені морфологічною будовою утворення, видом та швидкістю можливої гормональної секреції, характером росту пухлини тощо. За даними І.І. Дедова, у пацієнтів з ІН в 56% випадків діагностується АГ, в 52% – гіперліпідемія, в 33% – надлишкова маса тіла, в 27% – цукровий діабет 2 типу. Але наявність клінічної симптоматики, навіть вираженої, не може вказувати на гормональну активність ІН. Як свідчать дані літератури, до 20-30% гормонально-неактивних пухлин НЗ поєднуються з АГ, ґенез якої не пов'язаний з ураженням НЗ.

В нашому дослідженні 36,0% хворих з ІН не мали скарг. В інших випадках скарги характеризувалися значною варіабельністю та мали неспецифічний характер. У 126 (37,8%) хворих ІН були асоційовані з АГ, у 121 (36,3%) пацієнта в анамнезі – гіпертонічна хвороба, у 113 (33,9%) – надлишкова вага та у 77 (23,1%) – порушення вуглеводного обміну. Тобто у 59,1% хворих скарги мали неспецифічний характер та в більшості випадків були пов'язані з супутньою кардіальною (27,8%) та неврологічною (23,8%) патологією. Достовірно специфічних скарг, які притаманні більшості ІН та могли бути їх патогномонічною ознакою, немає. Для пацієнтів з ІН, які були верифіковані як гормонально-неактивні аденоми, частіше порівняно з хворими зі злоякісними пухлинами були характерні скарги, пов'язані з серцево-судинною системою, а саме серцебиття, підвищення артеріального тиску (АТ), що може бути зумовлено більшою кількістю пацієнтів старшого віку з доброякісними утвореннями. У хворих з ІН, які були верифіковані як злоякісні утворення, переважали загальна слабкість, болі в животі, зниження маси тіла, тобто скарги, що можуть бути пов'язані з інвазивністю та пухлинною інтоксикацією.

При аналізі давності скарг хворих чітких закономірностей виявити не вдається, що пояснюється випадковим та абсолютно не пов'язаним з наявністю скарг виявленням пухлин НЗ у цих пацієнтів. Хоча, за нашими даними, у більшості хворих з гормонально-неактивними АКА – 140 (61,1%) – клінічна симптоматика відсутня або ж давність неспецифічних скарг перевищує 5 років. На противагу цьому давність скарг, що мали також неспецифічний характер, у пацієнтів з ІН, які були верифіковані як злоякісні, в більшості випадків (10 осіб, 76,9%) не перевищує 5 років, що може бути пов'язано з інвазивністю або ж пухлинною інтоксикацією та в певній мірі слугувати критерієм злоякісності.

За даними різних авторів, що базуються на клініко-морфологічних дослідженнях, більшість ІН (76,5-94%) представлено гормонально-неактивними аденомами. Серед обстежених нами хворих з ІН питома вага гормонально-неактивних аденом становила 68,8% (n=229). Однак у частини хворих можливі субклінічні варіанти перебігу гормонально-активних пухлин. У зв'язку з чим обов'язковим є проведення відповідних лабораторних обстежень для виявлення гіперальдостеронізму, гіперкортицизму, вірильного синдрому, підвищеної секреції КА, асоційованих з ІН.

Частка альдостером серед ІН, за даними літератури, відносно невелика та становить 0,6-3,3%. Причиною є характерна клінічна симптоматика, наявність якої вказує на необхідність виключення гіперальдостеронізму та пошук альдостером.

Класичним клінічним проявом первинного гіперальдостеронізму є резистентна АГ, яка довгий час може мати легкий перебіг. Частота злоякісної гіпертензії становить 6-9%, кризової гіпертензії – 50%. Менше ніж у 4% пацієнтів АТ знаходиться в межах норми. Більшість хворих скаржаться на інтенсивний головний біль, який обумовлений високим АТ та явищами гіпергідратації головного мозку. АГ часто поєднується з нейром'язовими порушеннями та нирковими розладами. Нейром'язовий синдром (м'язова слабкість, судоми, парестезії) зустрічається в 38-75% випадків, нирковий синдром (поліурія, полідипсія, ніктурія) – в 50-70%. Інші синдроми зустрічаються значно рідше. Порушення з боку нервово-м'язової системи у хворих з синдромом Конна обумовлені переважно гіпокаліємією, змінами співвідношення концентрації зовнішньо- та внутрішньоклітинного калію, калієво-натрієвого коефіцієнта, внутрішньоклітинним ацидозом та в результаті – дистрофічними змінами в м'язовій і нервовій тканинах. Хворі, як правило, скаржаться на різко виражену м'язову слабкість, яка, на думку K. Cohn та співавт., спостерігається в 73% випадків. Ступінь міастенії різний – від помірної слабкості та швидкої втомлюваності до псевдопаралітичних станів. Міастенія може бути або розповсюдженою, або захоплювати певні групи м'язів, частіше нижніх кінцівок. Водно-електролітний дисбаланс, що може супроводжувати ІН з синдромом Конна, реалізується численними психоневрологічними, міопатичними та нейротрофічними симптомами. Психоемоційні розлади мають характер астенічно-тривожно-депресивного чи іпохондрично-сенестопатичного синдромів. Тяжкою формою гіпокаліємічної та нейротрофічної міопатій є рабдоміоліз – асептичний некроз скелетних м'язів. Це ускладнення особливо характерне для хворих похилого віку. Гіпокаліємія та гіпернатріємія є також основною причиною розвитку «калійпенічної нефропатії», яка проявляється зниженням концентраційної здатності нирок, поліурією, ізогіпостенурією, ніктурією, відчуттям спраги. Поліурію відмічають у 75,5% хворих з синдромом Конна. За даними низки авторів, поліурія при синдромі Конна суттєво не коригується препаратами антидіуретичного гормону та обмеженням рідини. Суть ниркових порушень при калійпенічній нефропатії в тому, що при дефіциті калію в нирковому епітелії страждає функція споживання енергії, оскільки синтез макроергічних сполук можливий при достатньо високій концентрації калію та магнію в клітинах. При біопсії знаходять вакуольну дистрофію епітелію канальців нефронів. Подібні зміни, обумовлені гіпокаліємією, спостерігаються у 89% хворих. Разом з АГ клінічна картина може включати ожиріння за абдомінальним типом, дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну.

Класичні лабораторні ознаки первинного гіперальдостеронізму становлять відому тріаду: гіпокаліємія, підвищення концентрації альдостерону плазми, зниження активності реніну. Довгий час вважалося, що рівень калію більше 3,5 ммоль/л виключає діагноз первинного гіперальдостеронізму. Хоча зниження рівня калію не завжди характерне для гіперсекреції альдостерону. Багато дослідників вважають, що поєднання АГ з гіпокаліємією є характерним лише для найбільш тяжких форм гіперальдостеронізму, що свідчить про незворотні зміни в нирках та серцево-судинній системі. Так, нормокаліємічний варіант первинного гіперальдостеронізму, за даними літератури, зустрічається в 7-38% випадків, за даними інших авторів – до 75-80%. Окреме використання визначення рівнів калію або альдостерону має низьку чутливість, реніну – низьку специфічність. Існують значні розбіжності в оцінці рівня альдостерону та реніну, які залежать від методу дослідження та одиниць вимірювання. Тому на етапі скринінгового обстеження з метою виключення гіперсекреції альдостерону при виявленні ІН в теперішній час визначають альдостерон-ренінове співвідношення (АРС). Тест має достатню чутливість та специфічність для виявлення порушень в системі ренін-ангіотензин-альдостерон (90 та 91% відповідно). Деякі дослідники вважають, що для підтвердження діагнозу первинного гіперальдостеронізму крім підвищеного рівня АРС в якості критерію діагнозу обов'язковим є підвищення рівня альдостерону вище 15 нг/дл (416 пмоль/л). Інші дослідники вважають, що необхідно уникати формального значення верхньої межі норми для альдостерону, але необхідно розуміти, що існує

Продовження на стор. 52.

А.М. Кваченюк, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»;
Л.А. Луценко, Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

Продовження. Початок на стор. 50.

підвищена вірогідність хибнопозитивного результату АРС при низькому значенні реніну. Крім того, відсутня стандартизація цього розрахункового тесту, що є основним його недоліком.

На інтерпретацію результатів АРС впливають вік хворого старше 65 років (знижується рівень реніну, хибнопозитивний АРС), обмеження солі, проміжок постурального положення, прийом лікарських препаратів, порушення методики забору крові, рівень калію та креатиніну (ниркова недостатність призводить до хибного підвищення АРС).

Важливим фактором, що впливає на результати АРС, є чітке дотримання правил забору крові, які зазначені в клінічних рекомендаціях з діагностики первинного гіперальдостеронізму, опублікованих Міжнародним ендокринологічним товариством. Визначення АРС найкраще проводити в ранковий час (до 10:00) після перебування пацієнта спочатку в вертикальному положенні протягом 2 годин, а потім в сидячому положенні в кріслі для забору крові протягом 5-15 хвилин. Стаз та гемоліз потребують повторного забору крові.

Враховуючи можливість отримання хибнопозитивних та хибнонегативних результатів при визначенні АРС, існують певні правила підготовки хворого до обстеження. Необхідно з'ясувати анамнез щодо супутніх захворювань (нефропатія, стеноз ниркових артерій різного ґенезу, ФХЦ), прийому лікарських препаратів (інгібітори АПФ, діуретики, блокатори ангіотензинових рецепторів тощо) та володіти інформацією щодо прийому оральних контрацептивів та замісної гормональної терапії.

За 2-3 дні до визначення АРС пацієнт не повинен обмежувати вживання солі. Обов'язковим є визначення рівня калію в плазмі та за необхідності його корекція. Відміняються препарати, які можуть впливати на показники АРС. Не менше ніж за 4 тижні необхідно відмінити селективні інгібітори альдостерону (еплеренон), діуретики, препарати з кореня лакриці (солодки). Протягом 2 тижнів перед обстеженням відміняються β-адреноблокатори, центральні α-адреноміметики (клонідин, α-метилдопа), нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, інгібітори реніну, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів.

За необхідності для зменшення кількості хибних результатів використовують функціональні та навантажувальні проби (проба з пероральним натрієвим навантаженням, тест з фізіологічним розчином, супресивний тест з флудрокортизоном, тест с каптоприлом). Жодний з вищеперерахованих методів не може бути запропонований в якості пріоритетного з достатньою вірогідністю. Значна варіабельність цих проб, чутливість, специфічність та надійність (відтворюваність) роблять можливим вибір конкретного тесту залежно від особливостей лабораторії, комплаєнтності хворого, фінансових аспектів. Допоміжним тестом в діагностиці альдостероми вважається маршева проба (тест з постуральним навантаженням). Чутливість маршевої проби, яка базується на чутливості альдостерону до стимулюючого впливу ангіотензину II при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне, при альдостеромі становить 60%. Крім того, при проведенні маршевої проби в 25% випадків діагностують підвищення альдостерону, при так званих ангіотензинчутливих формах альдостеронпродукуючих аденом. Золотим стандартом в диференційній діагностиці первинного гіперальдостеронізму є селективний забір крові з центральних вен НЗ та нижньої порожнистої вени з визначенням альдостерону та кортизолу. Чутливість та специфічність методу, за даними різних авторів, становить 90-95 та 87-100% відповідно. Однак зазначена методика є технічно складною процедурою, що обумовлено різними варіантами ангіоархітектоніки та труднощами при катетеризації правої надниркової вени. За даними літератури, в 10-30% спостережень провести катетеризацію правої надниркової вени не вдається, ефективність процедури залежить від кваліфікації спеціаліста та апаратури, що використовується. Крім того, деякі дослідники вважають, що проведення селективного забору крові не показане пацієнтам до 40 років з одиночним утворенням НЗ, виявленим при КТ, та за наявності лабораторних результатів, які підтверджують гіперпродукцію альдостерону.

В нашому дослідженні ІН, які в подальшому були верифіковані як альдостероми, серед АКА становили 3,8%. Класичним клінічним проявом первинного гіперальдостеронізму є резистентна АГ, яка спостерігалася у 100% пацієнтів цієї групи у часовому проміжку від 6 до 17 років та тривалість якої перевищувала 5 років. Наявність тривалої АГ у хворих з ІН, верифікованими як альдостероми, свідчить про відсутність своєчасного проведення диференційної діагностики у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Основною скаргою в цій групі були підвищення АТ – в 100% випадків. Скарги на головний біль (70%), загальну слабкість та втомлюваність (50%) зустрічалися частіше порівняно з гормонально-неактивними аденомами. Порушення вуглеводного обміну в зазначеній групі було діагностовано у 1 пацієнта. Одного хворого турбували судоми, запаморочення, болі в м'язах та поперековій ділянці. Наявність гіперальдостеронізму було підтверджено високим рівнем альдостерону та АРС. В 1 випадку нормальний рівень альдостерону та низький рівень реніну поєднувалися з високим АРС, що пов'язано з прийомом β-адреноблокаторів. Серед наших хворих у 80% випадків рівень калію не виходив за референтні межі.

Справжня поширеність субклінічного СІК серед пацієнтів з ІН до теперішнього часу не відома, оскільки не розроблено єдиних критеріїв діагностики цього стану. Вважається, що частота субклінічного СІК, асоційованого з пухлиною НЗ, залежно від методик лабораторного дослідження становить від 0,028 до 20%. Для субклінічного гіперкортицизму характерний автономний, незалежний від адренокортикотропного гормона (АКТГ) синтез кортизолу за відсутності клінічних ознак гіперкортицизму. У пацієнтів з субклінічним СІК можливі неспецифічні скарги: загальна та м'язова слабкість, біль у животі, АГ, збільшення маси тіла, репродуктивні розлади (порушення менструального циклу, зниження лібідо), депресивні стани, грибкові інфекції. А.П. Калінін та співавт. зазначають, що найбільш ранніми та частими клінічними ознаками у хворих з ендогенним гіперкортизолізмом є центральне ожиріння (до 100%), підвищена втомлюваність та м'язова слабкість (98%), головний біль (85%), зниження працездатності (80%), порушення статевої функції (75%). Автори також відмічають, що в подальшому клінічна картина доповнюється остеопорозом (100%), АГ (95,5%), вірильним синдромом у жінок (80%), порушеннями вуглеводного обміну (60%), психоневрологічними розладами (42%). У хворих відмічають порушення білкового та водно-електролітного обміну, шлунково-кишкові розлади, порушення функції нирок, дисфункцію інших ендокринних залоз.

Ожиріння у пацієнтів з СІК пов'язують з надлишковою продукцією АКТГ та глюкокортикоїдів, які гальмують жиромобілізуючу дію соматотропного гормона. Певне значення має активація кортизолом низки ферментних систем, які забезпечують синтез жирних кислот і тригліцеридів.

На етапі діагностики ІН, асоційованої з СІК, яскравих зовнішніх ознак гіперкортицизму може не бути. Характерні зміни шкіри, а саме сухість, точкові та розповсюджені крововиливи, фолікуліт та фурункули, стрії зустрічаються при вираженій гормональній активності кортикостероми. АГ при синдромі Кушинга спостерігається в 95,5% випадків та характеризується поступовим розвитком, пропорційним підвищенням систолічного та діастолічного тиску, відсутністю кризів та резистентністю до гіпотензивних препаратів.

Симптомокомплекс кісткових змін при синдромі Кушинга проявляється системним остеопорозом хребта, ребер, черепа, тазових та трубчатих кісток та часто супроводжується патологічними переломами (як правило, компресійними) тіл хребців. Частота остеопорозу досягає 100% та залежить від ступеня тяжкості та давності гіперкортицизму, переломи виникають у 25-50% хворих. Патогенез кісткових змін до теперішнього часу повністю не вивчений. Вважається, що остеопороз обумовлений катаболічною дією глюкокортикоїдів на обмін білків, руйнуванням білкової матриці кістки, а демінералізація скелету має вторинний характер.

У хворих з ІН, асоційованими з гіперкортицизмом, можливе виявлення зниження толерантності до вуглеводів, а в деяких випадках – стероїдний цукровий діабет. В основі порушення вуглеводного обміну лежать зміни рівноваги між активністю інсуліну та надлишковою секрецією кортизолу.

Порушення статевої функції є однією з ранніх ознак гіперкортицизму. Клінічно це проявляється порушенням менструального циклу або вторинною аменореєю, безпліддям, зниженням статевого потягу та потенції.

Психічні порушення, обумовлені ендогенним гіперкортицизмом, мають певну послідовність. Спочатку вони проявляються астено-невротичним синдромом. Настрій нестійкий, спостерігається схильність до депресії. Потім нестійкий настрій переростає в депресію, з'являються суїцидальні думки. Елементи подібних розладів спостерігаються у 42% хворих.

Таким чином, скарги та клінічна картина у хворих з ІН, асоційованими з гіперкортицизмом, досить різноманітні та залежать від давності захворювання на момент виявлення хвороби та вираженості гіперкортизолемії.

Для виявлення надлишкової секреції глюкокортикоїдів на сьогодні використовуються декілька лабораторних тестів. В 2008 році опубліковано керівництво «The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», в якому зазначено скринінгові тести для діагностики синдрому Кушинга: добова екскреція кортизолу з сечею, 1 мг дексаметазоновий супресивний тест, нічне визначення кортизолу в слині.

Чутливість та специфічність методу визначення добової екскреції кортизолу з сечею становить 94-95 та 93% відповідно.

Збір добової сечі для визначення кортизолу проводиться таким чином: перша порція сечі після сну не збирається, а збираються всі наступні, включаючи вранішню порцію другого дня. Ємність для збору сечі, в яку поміщають консервант, необхідно тримати в холодильнику, але не заморожувати. При проведенні гормональних досліджень обов'язково збирається інформація про лікарські препарати, які приймав хворий протягом останнього місяця. У 9% пацієнтів з гіперкортицизмом як мінімум один результат кортизолу добової сечі може знаходитися в межах референтних значень, тому необхідно двократне визначення цього показника в зазначеному біологічному середовищі.

Існують фактори, які призводять до хибнопозитивних результатів. Це надлишкове вживання рідини (більше 5 л за добу), використання препаратів та косметичних засобів, які містять глюкокортикостероїди, псевдокушингоїдні стани. При псевдокушингоїдних станах рівень вільного кортизолу в добовій сечі рідко перевищує референтні значення більше ніж в 4 рази. Отримання хибнонегативного результату можливе при зниженні кліренсу креатиніну менше 60 мл/хв.

Нічний супресивний тест з 1 мг дексаметазону базується на пригніченні секреції АКТГ, в результаті чого в нормі знижується продукція кортизолу. Попередня підготовка пацієнта не потрібна. Можливе амбулаторне проведення тесту за умови комплаєнтності хворого. Методика проведення тесту наступна: в 23:00 пацієнт приймає 1 мг дексаметазону, з 8:00 до 9:00 наступного ранку проводиться забір крові для визначення рівня кортизолу. В нормі рівень цього гормона знижується менше нижньої межі норми для конкретної лабораторії. Відносно інтерпретації результатів єдиного погляду немає. Порогове значення рівня кортизолу, яке свідчить на користь гіперкортизолемії, змінювалося протягом останніх 10 років в сторону зниження (з 140 до 50 нмоль/л). Чутливість та специфічність 1 мг дексаметазонової супресивної проби залежать від вибору нижньої межі супресії кортизолу. Так, при зниженні рівня кортизолу сироватки крові нижче 5 мкг/дл (140 нмоль/л) специфічність проби становить 100%, а чутливість – 58%, а при нижній межі норми 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) – 75-100 та 72-82% відповідно.

В 2% випадків можливі хибнонегативні результати: при тяжких соматичних захворюваннях, хронічній нирковій недостатності. В 10-20% випадків можливі хибнопозитивні результати, причинами яких можуть бути: псевдокушингоїдні стани, порушення порядку проведення проби, перехресна реактивність, вагітність, прийом лікарських препаратів. У жінок, які приймають естрогенвмісні препарати, в 50% випадків можливі хибнопозитивні результати. В зв'язку з чим рекомендується відмінити комбіновані оральні контрацептиви за 6 тижнів до обстеження.

Також в якості скринінгового тесту для діагностики гіперкортицизму використовується визначення кортизолу в слині. Зазначений тест має низку переваг. По-перше, відображає концентрацію вільного (біологічно активного) кортизолу, оскільки кортизолзв'язувальний білок в слині відсутній. По-друге, виключається вплив на результат циркадного ритму кортизолу. Крім того, вміст цього гормона в слині не залежить від її об'єму та залишається стабільним до 7 днів навіть при кімнатній температурі. Для визначення кортизолу в слині не потрібна госпіталізація, участь середнього медперсоналу, фармакологічне втручання. Хибнопозитивні результати можуть бути викликані мікрокровотечею з ясен, прийомом препаратів солодки, стресом, використанням кремів або гелів для порожнини рота з глюкокортикостероїдами.

В нашому дослідженні кортикостероми діагностовано у 19 пацієнтів з ІН, які верифіковано як АКА (7,2%). Третина (36,8%) хворих з ІН, асоційованими з СІК, не мали скарг.

У більшості випадків скарги пацієнтів з кортикостеромами були неспецифічні, а їх давність у третини хворих (26,3%) перевищувала 5 років. Серед скарг переважали підвищення АТ (31,6%), загальна слабкість та втомлюваність (26,3%), збільшення маси тіла (21,1%), головний біль (15,8%). Більш характерні для пацієнтів з гіперкортицизмом скарги, такі як зміна зовнішнього вигляду, порушення менструального циклу, болі в кістках та м'язова слабкість, турбували 10,5% хворих. Третина пацієнтів (31,6%) в анамнезі мали гіпертонічну хворобу. Порушення вуглеводного

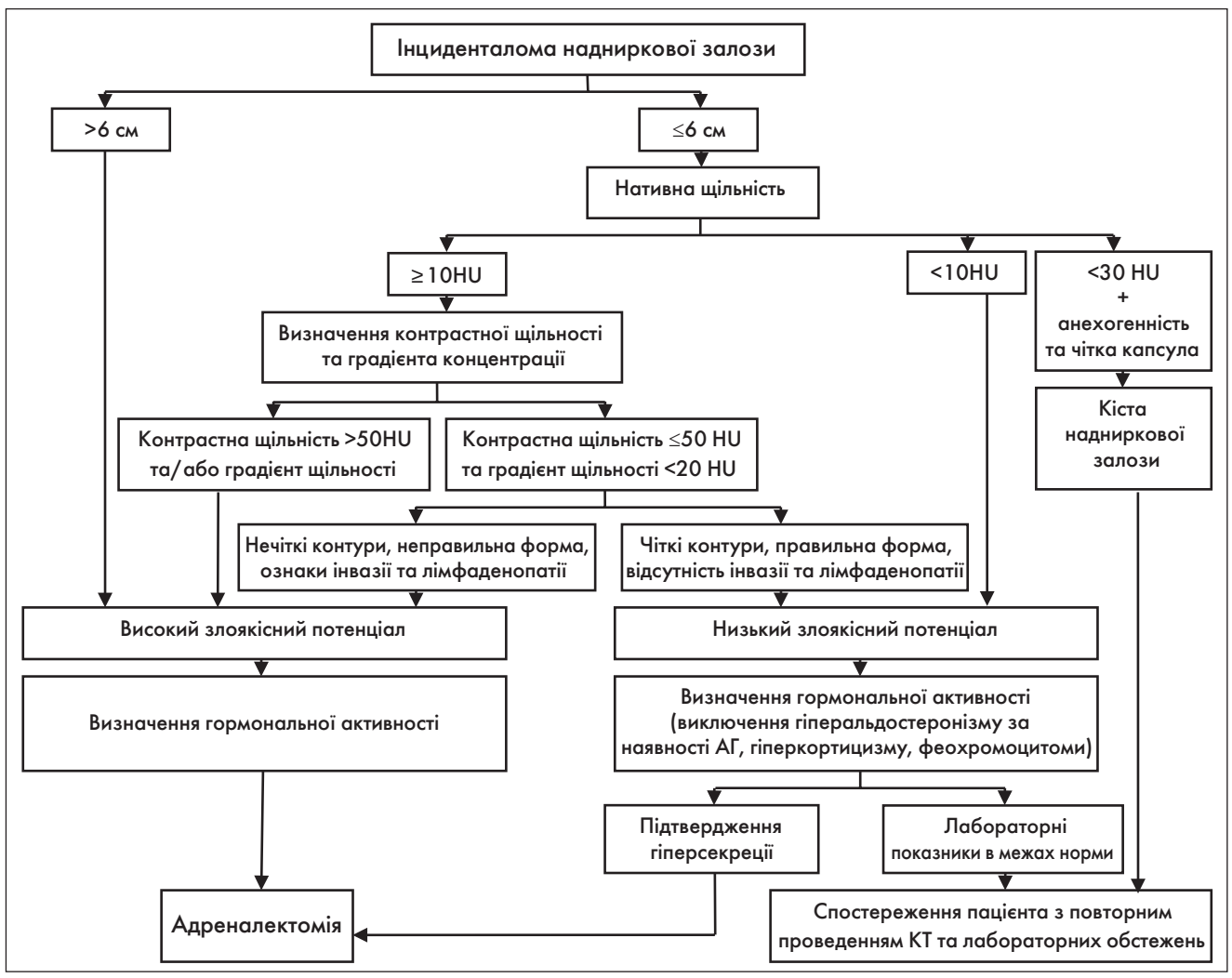


Рис. Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з ІН

обміну у пацієнтів цієї групи виявлено у 94,7% випадків (18 хворих).

Незважаючи на відсутність специфічної клінічної симптоматики, у пацієнтів цієї групи було виявлено надмірну секрецію глюкокортикоїдів. Рівень АКТГ у хворих цієї групи в більшості випадків – у 14 пацієнтів (73,7%) – не виходив за референтні межі, що свідчить про АКТГ-незалежну гіперпродукцію кортизолу та знаходить підтвердження в літературі.

Більш рідкісна з адренокортикальних пухлин андростерома – гормонально-активна, вірилізуюча пухлина, яка продукує чоловічі статеві гормони. Частіше розвивається у жінок і вважається досить рідкісною патологією. У жінок з'являються ознаки вірилізації, у чоловіків – єдиним симптомом може бути посилення потенції. Ступінь вірилізації залежить від гормональної активності пухлини та давності захворювання.

Клінічна картина вірильного синдрому найбільш чітко проявляється у жінок у вигляді перебудови архітектоніки тулуба за чоловічим типом, зміною тембру голосу, гірсутизму, появи фолікуліту, «acnae vulgaris», зменшення розмірів грудних залоз, випадіння волосся на голові, гіпертрофії клітора. Паралельно відмічається аменорея, безпліддя, часто АГ, помірне збільшення маси тіла. У дітей вірильний синдром супроводжується хибним передчасним статевим дозріванням (pubertas praecox) за ізосексуальним типом у хлопчиків та гетеросексуальним – у дівчаток. З метою діагностики андростероми в теперішній час визначають рівень дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С), тестостерону. За даними M.M. Grumbach, у жінок з андрогенпродукуючими пухлинами обов'язковим є визначення ДГЕА-С.

В нашому дослідженні серед хворих з АКА 1,9% (5 пацієнток) становили ІН, які супроводжувалися вірильним синдромом. Тільки одна пацієнтка мала специфічні скарги, а саме – на надмірний ріст волосся на тілі та порушення менструального циклу. При аналізі лабораторних показників у хворих з АКА з вірильним синдромом виявлено підвищення рівня ДГЕА-С в 60% випадків. У інших 40% хворих рівень ДГЕА-С знаходився на верхній межі норми.

Дуже рідко зустрічаються ІН з синдромом фемінізації. В літературі описано поодинокі випадки адренокортикального раку з синдромом фемінізації у чоловіків, що супроводжуються елементами фемінізації (зміна будови тіла, розвиток гінекомастії), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді гіпертонією, збільшенням маси тіла. Симптоматика їх обумовлена секрецією естрогенів пухлиною.

Поширеність ФХЦ серед пацієнтів з ІН, за даними різних авторів, становить від 1,5 до 23%. Клінічна картина катехоламінпродукуючих пухлин характеризується розмаїттям та непостійністю проявів. Найчастіше серед клінічних симптомів зустрічається АГ (85-95% випадків) та симптоми ураження серцево-судинної системи. За сучасними уявленнями, ФХЦ може мати перебіг з нормальним АТ або з АГ середнього ступеня тяжкості без виражених кризів. Постійна форма гіпертензії при ФХЦ зустрічається в 10-50% випадків, за даними інших авторів – до 60%; пароксизмальна – в 42-87%, хоча досить поширеними є приховані та атипові форми, навіть нормотензивні варіанти ФХЦ. При постійній формі відмічається часте виникнення кризів з підвищенням АТ до 280/160 мм рт. ст. Пароксизми продовжуються від декількох хвилин до декількох годин (в середньому 15-20 хвилин) та частотою від одного разу на місяць до декількох разів на день. Підвищення АТ супроводжується сильним головним болем, профузним потовиділенням, тремором, серцебиттям, відчуттям тривоги. Але не всі випадки ФХЦ демонструють яскраву клінічну картину; досить поширені приховані та атипові форми, навіть нормотензивні варіанти ФХЦ. За даними літератури, малосимптомні та безсимптомні («німі») ФХЦ становлять 10-20%, виявляються «випадково» при проведенні візуалізуючих досліджень та належать на початковому етапі до ІН. Випадки гормонально-неактивних феохромобластом (ФХБ) А.П. Калінін та співавт. пояснюють частим некрозом клітин при цьому типі пухлин. Функціональна активність зазначених утворень проявляється під час оперативних втручань тяжкими гемодинамічними порушеннями, тому особливо важливо виявити справжній характер пухлини.

Для діагностики ФХЦ використовують наступні лабораторні тести: КА в добовій сечі, КА в плазмі крові, загальні метанефрини в добовій сечі, метанефрини та норметанефрини в плазмі. Принциповим при виборі тесту має бути врахування чутливості та специфічності цих лабораторних тестів. Найбільш перспективним методом лабораторної діагностики ФХЦ є визначення рівня плазмових або сечових метанефринів, які відображають пухлинну активність протягом доби. При ФХЦ метанефрини в великій кількості синтезуються безпосередньо в пухлині, а потім екскретуються в кров. Навіть при невисокому рівні адреналіну та норадреналіну рівень вільних метанефринів в плазмі завжди підвищений, що є головною диференційно-діагностичною ознакою ФХЦ.

Визначення метанефринів плазми має високу чутливість та специфічність, які досягають 98%, за іншими даними – 100%. Незначне підвищення рівня метанефринів пов'язане з незначною ймовірністю ФХЦ, в той же час підвищення рівня метанефринів в 4 рази асоціюється майже зі 100% ймовірністю катехоламінпродукуючої пухлини. Скринінговим методом у діагностиці підвищеної секреції мозкового шару може бути визначення загальних метанефринів добової сечі, чутливість та специфічність якого, за даними літератури, становлять 88 та 89% відповідно. Вважається, що більш ніж у 95% хворих з ФХЦ рівень метанефринів у сечі підвищений.

При визначенні рівня КА в крові необхідно враховувати достатньо швидкий розпад та виведення з плазми цих гормонів (менше 5 хв). Чутливість дослідження КА та їх метаболітів становить 50-86%, цей лабораторний метод більш інформативний при змішаних та персистивних формах гіпертензії. Але необхідно враховувати, що екскреція КА може підвищуватися при захворюваннях, в патогенезі яких відмічається гіперфункція симпатоадреналової системи, а саме: при нейроциркуляторній дистонії з симпатоадреналовими кризами, тиреотоксикозі, психічних розладах, які супроводжуються панічними станами. Таким чином, при виявленні ІН у пацієнта з симпатоадреналовими кризами діагностичний пошук у напрямку катехоламінпродукуючої пухлини повинен бути продовжений, оскільки діагностування ФХЦ є абсолютним показом для направлення хворого до хірурга.

Збір добової сечі для визначення метанефринів добової сечі проводиться таким чином: перша порція сечі після сну не збирається, а збираються всі наступні, включаючи вранішню порцію другого дня. Ємність для збору сечі, в яку поміщають консервант, необхідно тримати в холодильнику, але не заморожувати. При проведенні гормональних досліджень обов'язково збирається інформація про лікарські препарати (тетрациклінові антибіотики, еритроміцин, резерпін, транквілізатори, адреноблокатори, інгібітори МАО, кофеїн, нікотинова кислота, аспірин, симпатоміметики), які пацієнт приймав протягом останнього місяця, та проводиться бесіда з хворим щодо дотримання певних правил харчування та обмеження фізичної активності. Пацієнтам забороняється приймати їжу та напої, які містять аміни (ваніль, чай, кава, какао, шоколад, кола, пиво, банани, томати, авокадо, алкоголь), палити.

В нашому дослідженні пухлини мозкової речовини НЗ виявлені в 11,7% (n=39) випадків, з них 18% (n=7) – ФХБ. П'ять хворих (12,8%) в цій групі скарг не мали. Давність скарг у більшості пацієнтів – n=24 (61,6%) – не перевищувала 3 роки, проте у 7 (18%) пацієнтів тривалість скарг становила 5 та більше років. У 25 (64,1%) хворих цієї групи в анамнезі була гіпертонічна хвороба, з АГ середнього ступеня тяжкості без виражених кризів та тривалістю від 6 міс до 20 років. Порушення вуглеводного обміну в цій групі було виявлено в 25 (64,1%) випадках. У 9 (23,1%) пацієнтів були скарги на головні болі, у 7 (18%) – на болі та неприємні відчуття в поперековій ділянці, загальну слабкість та втомлюваність. Достовірної різниці при порівнянні частоти скарг серед хворих з ФХЦ та ФХБ не виявлено.

За результатами лабораторних досліджень 35 (89,7%) хворих з ФХЦ мали підвищений рівень загальних метанефринів в добовій сечі, який в середньому становив 969,8±334,5 мкг.

Підвищення рівня сечових метанефринів було виявлено у 9 (4,8%) пацієнтів з ІН, які в подальшому були верифіковані як гормонально-неактивні аденоми, тобто являли собою пухлини нехромафінного ґенезу. Середній рівень метанефринів в добовій сечі у цих пацієнтів становив 377,3±27 мкг, що в 3,3 рази нижче порівняно з середнім рівнем сечових метанефринів у хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкової речовини НЗ. При повторному обстеженні цих хворих рівень метаболітів знаходився в межах референтних значень. Таким чином, можливе хибнопозитивне підвищення рівня метанефринів в добовій сечі у пацієнтів за відсутності катехоламінпродукуючої пухлини. За даними літератури, причинами такого підвищення може бути недотримання преаналітичного етапу дослідження, а саме – вживання їжі та напоїв, які містять аміни, прийом лікарських препаратів, збір добової сечі під час проведення КТ з контрастуванням. Тому при виявленні ІН, яка супроводжується незначним (до 5-10%) підвищенням рівня метанефринів, ми вважаємо за необхідне повторне визначення вмісту метаболітів в добовій сечі та використання допоміжних критеріїв діагностики, а саме томографічних ознак утворення.

Таким чином, аналізуючи результати інструментального (КТ) та лабораторного обстежень хворого з ІН, лікар має можливість вибудувати тактику ведення цього пацієнта.

Оптимізований алгоритм діагностики та тактики ведення хворих з ІН наведено на рисунку 1.

Показаннями до хірургічного лікування ІН є:

- розмір ІН >6 см;
- ІН з контрастною щільністю >50 HU та/або градієнтом щільності ≥20 HU;
- ІН з контрастною щільністю ≤50 HU та градієнтом щільності <20 HU за наявності нечітких контурів, неправильної форми ІН, чітких ознаках інвазії та лімфаденопатії;
- ІН з підтвердженою гормональною гіперсекрецією.

Показання для динамічного спостереження ІН (при розмірах утворення ≤6 см та відсутності гормональної гіперсекреції):

- ІН з нативною щільністю <10 HU;
- ІН з контрастною щільністю ≤50 HU та градієнтом щільності <20 HU за наявності чітких контурів, правильної форми ІН та відсутності ознак інвазії та лімфаденопатії;
- ІН з нативною щільністю <30 HU з анехогенною структурою ІН та наявністю чіткої капсули за даними УЗД.

Параметри динамічного обстеження пацієнтів з ІН дискутуються. Вважається, що КТ необхідно проводити через 6, 12 та 24 міс після первинного виявлення утворення НЗ, лабораторне обстеження – через 2-4 роки.

ЦИБОР
беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ[1]

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним[2]/високим[3] ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним[2]/високим[3] ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику[3]

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі[4]

Інформація про рецептурний лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500(ZIBOR 2500/3500)

Склад: Цибор 2500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха/0,2 мл). **Цибор 3500:** 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Клінічні характеристики. *Показання.*** **Цибор 2500:** Профілактика венозної тромбоемболії з помірним ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. **Цибор 3500:** Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. ***Протипоказання.*** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепарином тромбоцитопенії (ГІТ) чи підозра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч зумовлений порушенням згортання крові;тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2-х місяців;синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію;гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит;будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія). ***Побічні реакції.*** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції як гематома та/або екхімоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** *Виробництво лікарського засобу «in bulk», пакування, контроль та випуск серії:* РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. *Контроль та випуск серії:* ЛАБОРАТОРІОС ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* С/Хуліан Камарійо, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01, Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.

1. Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin. Pharmacother. 4(9), 1551–1561 (2003).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 20.08.15 № 537.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 01.06.12 № 418.

UA_ZIB-012-2015_V1_Visual. Затверджено до друку16.12.2015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР (ZIBOR)

Склад: *діюча речовина:* 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 25000 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 5000 МО антифактора-Ха; по 0,3 мл містить 7500 МО антифактора-Ха відповідно. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Клінічні характеристики. *Показання.*** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. ***Протипоказання.*** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. ***Побічні реакції.*** *Дуже часто, ≥ 1/10 випадків, спостерігається:* екхімоз у місці ін'єкції. *Часто, ≥ 1/100, ≤ 1/10 випадків, спостерігаються:* гематома і біль у місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, минуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутаміл-транспептидази. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробники.** *Виробництво лікарського засобу "in bulk", пакування:* РОВІ КОНТРАКТ МЕНЮФЕКЧЕРІНГ, С.Л. *Місцезнаходження.* С/Хуліан Камарійо, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. *Контроль та випуск серії:* ЛАБОРАТОРІОС ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ С.А.*Місцезнаходження.* С/Хуліан Камарійо, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор Р.П. № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 01.06.12 № 418.

Представництво виробників в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

BERLIN-CHEMIE MENARINI