



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

Russian Medical Review

MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Хирургия/Урология

MAIN TOPIC
SURGERY/UROLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Федоскова Татьяна Германовна, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ
(Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение

Т. 4, № 2, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 277577

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

Дата выхода в свет

30.04.2020

Содержание

ХИРУРГИЯ

Иссекать или ушивать прободную дуоденальную язву?

В.Н. Никитин, В.М. Ситникова, А.С. Вяльцин,
М.В. Ганенков, А.И. Кокош

78

Использование аддитивных технологий в персонафицированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование)

И.А. Доценко, В.В. Котомцев, И.Д. Медвинский,
А.В. Савельев, М.А. Ботов

83

Антитромбоцитарная терапия при периферическом атеросклерозе

М.Р. Кузнецов, В.Ю. Богачев, С.В. Сапелкин,
И.В. Косых, Е.Е. Федоров, А.А. Атаян

89

Преимущества использования гиалуроната натрия при суставной патологии мелких суставов у полиморбидных пациентов

Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Ю. Бледнова,
С.В. Карташова, М.И. Бочарникова

95

УРОЛОГИЯ

Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью

А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская,
А.О. Мамонтов, М.А. Бережная

101

Рак мочевого пузыря: роль модифицируемых факторов риска

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов,
А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов

105

Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария,
Р.А. Гафанов, Р.А. Узденов

111

Подходы к лечению боли в урологии

Е.И. Карпов

118

Особенности использования экстрактов Serenoa repens при долговременной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Д.А. Охоботов, П.С. Козлова

122

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenashева, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Tat'yana G. Fedoskova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Vertkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhnevsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaringology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Russian Medical Review

T.4, № 2, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editor

Janna G. Oganezova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tatyana V. Deko

Chief planning officer

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov,

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov,

Elena A. Shintyapina,

Elena V. Fedorova

Technical support

and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 277577

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.

Full or partial reprinting of materials without the written

permission of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

April 30, 2020

Contents

SURGERY

Perforated duodenal ulcer: incision or suture closure?

V.N. Nikitin, V.M. Sitnikova, A.S. Vyal'tsin,
M.V. Ganenkov, A.I. Kokosh

78

Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study)

I.A. Dotsenko, V.V. Kotomtsev, I.D. Medvinskiy,
A.V. Savel'ev, M.A. Botov

83

Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease

M.R. Kuznetsov, V.Yu. Bogachev, S.V. Sapelkin,
I.V. Kosykh, E.E. Fedorov, A.A. Atayan

89

The advantages of sodium hyaluronate for small joint disorders in patients with comorbidities

L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova, A.Yu. Blednova,
S.V. Kartashova, M.I. Bocharnikova

95

UROLOGY

Hemostasis defects in patients with urolithiasis

A.G. Berezhnov, S.S. Dunaevskaya,
A.O. Mamontov, M.A. Berezhnaya

101

Bladder cancer: the importance of modifiable risk factors

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov,
A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov

105

Immune checkpoint inhibitors for bladder cancer treatment

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya,
R.A. Gafanov, R.A. Uzdenov

111

Approaches to pain management in urology

E.I. Karpov

118

Features of the use of Serenoa repens extracts in the long-term therapy of benign prostatic hyperplasia

D.A. Okhobotov, P.S. Kozlova

122

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-78-82

Иссекать или ушивать прободную дуоденальную язву?

В.Н. Никитин¹⁻³, В.М. Ситникова¹, А.С. Вяльцин¹, М.В. Ганенков², А.И. Кокош¹¹ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия²БУЗОО «ГК БСМП № 1», Омск, Россия³БУЗОО «ГКБСМП № 2», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проведение сравнительного анализа результатов лечения пациентов с прободными дуоденальными язвами при ушивании перфорации или иссечении язвы.

Материал и методы: в исследование включили 69 пациентов, оперированных по поводу прободных дуоденальных язв. Мужчин было 65 (94,2%), женщин — 4 (5,8%). Все пациенты были оперированы через верхнесреднюю лапаротомию. Основная группа — 34 (49,3%) пациента, средний возраст — 39,1 года ((95% доверительный интервал [ДИ] 36,1; 42,6), им было проведено иссечение язвы с дуоденопластикой двухуровневым непрерывным швом. Группа сравнения — 35 (50,7%) пациентов, средний возраст — 37,8 года (95% ДИ 34,7; 40,9), им выполнено ушивание перфоративного отверстия двухуровневым непрерывным швом. В ближайшем послеоперационном периоде все пациенты получали антисекреторную и эрадикационную терапию. Параметрами сравнения являлись: продолжительность операции, послеоперационные осложнения, длительность стационарного лечения, эндоскопическая картина и удовлетворенность результатом лечения через 1 год после операции.

Результаты исследования: длительность операции при ушивании перфорации была в среднем на 9,5 мин меньше, чем при иссечении ($p < 0,05$). Осложнений в обеих группах не наблюдалось. При фиброгастродуоденоскопии через 1 год после операции рецидив язвы выявлен у 8 (42,1%) пациентов группы сравнения, в основной группе язва обнаружена у 1 пациента (4,5%) ($\chi^2 = 7,790$; $p = 0,006$). При анализе результатов исследования не выявили достоверных различий в сравниваемых группах по длительности стационарного лечения и количеству послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде. При оценке пациентами качества жизни по русскоязычной версии общего опросника SF-36 (Short Form) через 1 год после операции больные, перенесшие иссечение прободной язвы, по всем позициям сравнения средних величин имели более высокий уровень удовлетворенности результатами оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

Заключение: иссечение прободной язвы передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки является более обоснованным по сравнению с ушиванием перфорации, что подтверждается 9-кратным уменьшением количества рецидивов через 1 год с момента операции.

Ключевые слова: прободная язва, ушивание перфорации, иссечение язвы, рецидив, дуоденопластика.

Для цитирования: Никитин В.Н., Ситникова В.М., Вяльцин А.С. и др. Иссекать или ушивать прободную дуоденальную язву? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):78–82. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-78-82.

Perforated duodenal ulcer: incision or suture closure?

V.N. Nikitin¹⁻³, V.M. Sitnikova¹, A.S. Vyal'tsin¹, M.V. Ganenkov², A.I. Kokosh¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²City Clinical Hospital of the Emergency Care No. 1, Omsk, Russian Federation³City Clinical Hospital of the Emergency Care No. 2, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to compare the outcomes of perforated duodenal ulcer surgery by suture closure or ulcer excision.

Patients and Methods: 69 patients (65 men and 4 women) who underwent perforated duodenal ulcer surgery were enrolled in the study. Upper midline laparotomy incision was performed in a total of 69 patients. 34 patients (49.3%) who underwent ulcer incision and duodenoplasty using double running suture technique were included in the study group (mean age 39.1 years, 95% confidence interval [CI]: 36.1; 42.6). 35 patients (50.7%) who underwent perforation closure using double running suture technique were included in the comparison group (mean age 37.8 years, 95% CI: 34.7; 40.9). In the early postoperative period, all patients received antisecretory and eradication therapy. The groups were compared by surgery duration, postoperative complications, length of hospital stay, endoscopic signs and satisfaction with surgical outcomes after 1 year.

Results: the duration of perforated ulcer surgery by suture closure was less, on average, by 9.5 min ($p < 0.05$). No complications were reported in both groups. After 1 year, ulcer recurrence was identified by esophagogastroduodenoscopy in 1 patient of the study group (4.5%) and 8 patients of the comparison group (42.1%) ($\chi^2 = 7.790$, $p = 0.006$). No significant differences in the length of hospital stay and early postoperative complications were revealed between the groups. 1-year patient satisfaction with surgical outcomes was higher after ulcer incision than after ulcer perforation suture closure as demonstrated by mean scores of all 36 items of the Short Form Health Survey (SF-36) ($p < 0.05$).

Conclusion: incision of perforated ulcer of the anterior wall of duodenal cap is more reasonable as compared with its suture closure as demonstrated by 9-fold decrease in ulcer recurrence in 1 year after the surgery.

Keywords: perforated ulcer, suture closure, excision of the ulcer, recurrence, duodenoplasty.

For citation: Nikitin V.N., Sitnikova V.M., Vyal'tsin A.S. et al. Perforated duodenal ulcer: incision or suture closure? Russian Medical Review. 2020;4(2):78–82. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-78-82.

ВВЕДЕНИЕ

Казалось бы, ответ на вопрос, что делать при прободной дуоденальной язве, очевиден: согласно мировой и отечественной статистике преобладающей операцией является ушивание прободной дуоденальной язвы [1–5]. Так, в России ушивается 94% всех прободных язв [1]. Данный факт объясняется многочисленными субъективными и объективными причинами, что отражает общую тенденцию индивидуализации выбора для каждого конкретного клинического случая [6]. Прогрессивное внедрение в повседневную неотложную хирургическую практику малотравматичных операционных технологий при ушивании прободных язв способствует значительному улучшению течения раннего послеоперационного периода [3, 4, 7–9]. Так, согласно данным доклада главного внештатного хирурга Минздрава России академика РАН А.Ш. Ревизвили, в Санкт-Петербурге эндоскопически ушивается 31,8% прободных язв, в Москве данный показатель возрастает до 55,4% [10]. При этом нельзя назвать удовлетворительными отдаленные результаты ушивания прободных язв, которые характеризуются большим количеством рецидивов язвенной болезни (от 6,6 до 62,9%) [7, 8, 11, 12]. Иссечение прободной дуоденальной язвы с ваготомией или без нее проводится лишь в 2–11% случаев [1], хотя сопровождается в 4 раза меньшим количеством рецидивов язвенной болезни [13]. Удаление морфологического субстрата (иссечение язвы) во время операции заведомо снижает вероятность развития таких осложнений, как кровотечение из ушитой язвы, несостоятельность швов зоны ушивания при наличии воспалительного периульцерного инфильтрата и пилородуоденальный стеноз [14]. Вследствие вышеизложенного вопрос о выборе объема хирургического вмешательства при прободной дуоденальной язве далек от абсолютного решения и требует дальнейшего изучения и обсуждения хирургическим сообществом.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа результатов лечения пациентов с прободными дуоденальными язвами при ушивании перфорации или иссечении язвы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое когортное проспективное контролируемое исследование были включены 69 пациентов, прооперированных в хирургических отделениях БУЗОО «ГК БСМП № 1» и БУЗОО «ГКБСМП № 2» г. Омска по поводу прободных дуоденальных язв в период с февраля 2015 г. по январь 2020 г. Мужчин было 65 (94,2%), женщин — 4 (5,8%). Возраст пациентов составил от 23 до 58 лет, в среднем 37,6 года (95% доверительный интервал [ДИ] 35,8–40,7).

Критерии включения: возраст до 60 лет, локализация язвы на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), без вовлечения в патологический процесс пилорического отдела желудка; длительность заболевания до 12 ч, согласие пациента на включение в исследование. Критерий исключения — декомпенсация сопутствующих заболеваний. В сроки от 1 до 6 ч после перфорации были госпитализированы 26 (37,7%) пациентов, до 12 ч от начала заболевания — 43 (62,3%). Преобладающее количество перфораций (48 [69,6%] пациентов) возникло в весенне-осенний период. Наличие компенсированной сопутствующей патологии, выявленной у 32 (46,4%) пациентов, не повлияло на течение послеоперационного периода.

Все пациенты были оперированы через верхнесрединную лапаротомию в течение 2 ч от момента поступления

в стационар. После ревизии органов брюшной полости и выявления прободной язвы передней стенки луковицы ДПК определялся объем оперативного пособия.

Основная группа представлена 34 (49,3%) пациентами, средний возраст — 39,1 года (95% ДИ 36,1; 42,6), им было проведено иссечение язвы с дуоденопластикой двухуровневым непрерывным швом [15]. Показаниями к избранному объему вмешательства являлись, согласно Национальным клиническим рекомендациям [1], прорезывание швов в случае невозможности ушить прободное отверстие (17 [50%] пациентов) либо пенетрация язвы в гепатодуоденальную связку (16 [47,1%] пациентов). У 1 пациента (2,9%) прободная язва осложнилась состоявшимся кровотечением, подтвержденным эндоскопически (Forrest IIC). В группу сравнения вошли 35 (50,7%) пациентов, средний возраст — 37,8 года (95% ДИ 34,7; 40,9), им выполнено ушивание перфоративного отверстия двухуровневым непрерывным швом [16].

После устранения перфорации всем пациентам проводились санация и дренирование брюшной полости. Диффузный распространенный перитонит был выявлен у 48 больных (69,6%), разлитой — в 21 случае (30,4%). Далее срединная рана послойно ушивалась наглухо. В ближайшем послеоперационном периоде все пациенты получали антисекреторную и эрадикационную терапию [1].

Исследуемые группы сравнивались по следующим параметрам: продолжительность операции, послеоперационные осложнения, длительность стационарного лечения, эндоскопическая картина и удовлетворенность результатом лечения через 1 год после операции.

Отдаленные результаты оценивались через 1 год после операции в амбулаторно-поликлинических условиях: обследован 41 (69,4%) пациент, среди них 22 (66,7%) — из основной группы и 19 (54,3%) — из группы сравнения. Оценка проводилась по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), а также в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, с расчетом составляющих качества жизни (КЖ) по русскоязычной версии общего опросника SF-36 (Short Form) [17]. Показатели КЖ приводятся в их среднем значении со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$).

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 83 от 14.10.2016). Статистический анализ данных исследования проведен с помощью прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel и Statistica 6,0 на операционной платформе Windows XP. Исследуемые показатели имели нормальное распределение, результаты приведены в их среднем значении со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), с учетом 95% ДИ. Для установления статистической достоверности различий в показателях основной и сравниваемой групп применялся параметрический критерий Стьюдента (t). Для непараметрического анализа использован критерий однородности хи-квадрат (χ^2). Достоверно значимым считалось различие показателей при значении коэффициента $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по демографическому составу, тяжести состояния и давности перфорации ($p > 0,05$). По продолжительности оперативного вмешательства в сравниваемых группах (табл. 1)

получены статистически достоверные различия, проявляющиеся меньшим значением средних величин при ушивании перфорации на 9,5 мин. При сравнении длительности пребывания пациентов в стационаре статистически достоверных различий не выявлено.

В раннем послеоперационном периоде смертельных исходов, а также осложнений (пневмония, несостоятельность швов, прогрессирующий перитонит, кишечное кровотечение) в обеих группах не наблюдалось. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии для амбулаторного лечения и наблюдения в поликлинических условиях.

Через 1 год после операции было осмотрено 22 пациента из основной группы и 19 — из группы сравнения. Всем выполнили очное клиническое обследование, ФГДС, были предоставлены для заполнения анкеты — русскоязычная версия общего опросника SF-36.

Рецидив язвы в зоне ушитой перфорации через 1 год после операции был выявлен у 8 (42,1%) пациентов группы сравнения, у которых при эндоскопическом исследовании выявлялась рубцовая деформация луковицы ДПК с язвенными дефектами в центре рубца. В основной группе через 1 год после операции язва обнаружена у 1 пациента (4,5%), у остальных 21 (95,5%) пациента при эндоскопии рубец в зоне наложения непрерывного шва имел линейную форму с минимальными признаками воспаления и деформации просвета ($\chi^2=7,790$; $p=0,006$).

Для сравнительной оценки качества жизни через 1 год после операции русскоязычную версию опросника SF-36 заполнил 41 пациент, что соответствует 59,4% от общего количества больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу прободной язвы передней стенки луковицы ДПК. Сравнительные результаты опроса представлены в таблице 2.

У пациентов, 1 год назад перенесших иссечение прободной язвы, по всем позициям сравнения КЖ были выявлены высокие уровни удовлетворенности результатами оперативного вмешательства (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты не являются новаторскими, а лишь еще раз подтверждают данные, представленные в литературе и полученные другими авторами [13, 18]. В настоящем исследовании

Таблица 1. Показатели длительности операции и стационарного лечения

Table 1. Surgery duration and the length of hospital stay

Параметры Parameters	Длительность операции, M±σ (мин) Surgery duration M±σ (min)	Длительность стационарного лечения, M±σ (к/дн) Length of hospital stay M±σ (bed days)
Основная группа (n=34) Study group (n=34)	60,3±9,1	9,58±1,86
Группа сравнения (n=35) Comparison group (n=35)	50,8±10,7	9,83±1,31
Критерий Стьюдента (t) Student's t-test (t)	4,1	0,36
Уровень значимости (p) Significance level (p)	<0,05	>0,05

не выявлено достоверных различий в сравниваемых группах по длительности стационарного лечения и количеству послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, что соответствует представленным в литературных источниках параметрам для описанных объемов оперативных вмешательств [13, 18]. Средняя длительность оперативного вмешательства в нашем исследовании имеет статистически достоверные различия, при этом средние показатели длительности операции в основной группе составили 60,3 мин (95% ДИ 57,6; 64,3), в группе сравнения — 50,8 мин (95% ДИ 47,1; 54,5), их разница составляет менее 10 мин, этот относительный недостаток более радикального по объему оперативного вмешательства, проводимого пациентам основной группы, может быть устранен при расширении показаний и количественном росте проводимых оперативных пособий.

Клинический анализ результатов ФГДС, проведенной через 1 год после операции, подтвердил преимущество иссечения прободной язвы перед ушиванием перфорации. Это выразилось в почти 10-кратном (в 9,36 раза) преобладании количества рецидивов язвенной болезни при ушивании перфоративного отверстия (42,1% в контрольной группе к 4,5% в основной группе).

Таблица 2. Показатели шкал опросника SF-36 через 1 год после операции (M±σ)

Table 2. Scores of SF-36 items in 1 year after the surgery (M±σ)

Группа Group	Количество пациентов Number of patients	Средние показатели шкалы опросника SF-36 Mean SF-36 scores									
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Основная Study	22	73,5±26,4	60,0±37,6	69,8±23,3	53,4±9,7	63,0±12,5	72,5±23,7	70,0±18,9	67,2±8,6	45,3±9,9	49,0±3,8
Сравнения Comparison	19	58,4±18,3	44,5±15,7	53,3±10,9	37,1±8,4	58,7±8,4	47,1±17,5	60,4±13,9	53,2±7,6	37,9±5,3	40,3±5,1
t	t _{кп} (df=39) 2,023	4,4	3,9	4,3	5,2	2,5	5,8	3,5	5,1	2,8	3,1
p	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. PF — физическое функционирование; RP — ролевое функционирование; BP — интенсивность боли; GH — общее состояние здоровья; VT — жизненная активность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH — психическое здоровье; PCS — суммарный показатель физического здоровья; MCS — суммарный показатель психического здоровья.

Note. PF — Physical Functioning; RP — Role-Physical Functioning; BP — Bodily pain; GH — General Health; VT — Vitality; SF — Social Functioning; RE — Role-Emotional; MH — Mental Health; PCS — Physical Component Summary; MCS — Mental Component Summary.

Как следствие, выявленная разница повлияла на показатели оценки КЖ пациентами, по всем параметрам получены достоверные различия в пользу более радикального объема оперативного вмешательства. Полученные результаты показателей оценки КЖ для обсуждаемых объемов операции соответствуют аналогам, представленным в литературных источниках [13, 17]. Пациенты, перенесшие иссечение язвенного кратера стенки ДПК, более положительно воспринимают результаты оперативного вмешательства [17].

По мнению А.Н. Вачева (2018), при простом ушивании дефекта снижается надежность швов, наложенных на воспаленные, нередко рубцово-измененные края перфоративного отверстия, что создает условия для прогрессирования воспалительных изменений в окружающих язву тканях [18]. В дальнейшем на фоне хронического воспаления происходят необратимые дегенеративные (склеротические) изменения интрамурального сосудистого русла в зоне язвенного поражения с выраженной в той или иной степени локальной ишемией области поражения. Этот факт влечет за собой локальное снижение барьерной функции слизистой ДПК и прогрессирование существующего дисбаланса между факторами агрессии и факторами защиты стенки ДПК [19]. Превалирование факторов агрессии над защитой, в первую очередь гиперацидных состояний, способствует повторному возникновению язвенного дефекта в зоне рубцово-измененной стенки ДПК. При иссечении язвы и зашивании раны в результате восстановления целостности слизистой оболочки создаются хорошие предпосылки для регенерации мышечного слоя, при этом даже частичное восстановление сократительной функции мышечного слоя способно улучшить венозный отток и ускорить регресс воспаления. Таким образом, иссекая язву в пределах границы перифокального воспаления и ушивая рану, мы частично прерываем цепь патогенетических механизмов возникновения рецидива за счет лучшей трофики тканей проблемной зоны. Эти факты позволяют рассматривать иссечение прободной язвы ДПК как условно или относительно радикальный объем оперативного вмешательства, в отличие от паллиативного ушивания перфорации. При этом авторы статьи согласны с мнением П.В. Гарелика (2014), рекомендующего избегать при экстренной операции различных видов ваготомии, заменив ее медикаментозной ваготомией в послеоперационном периоде [6].

В сентябре 2020 г. в Москве планируется проведение XII съезда хирургов России, на котором одно из секционных заседаний (под председательством профессора В.П. Сажина) будет посвящено осложнениям язвенной болезни. Одним из обсуждаемых вопросов будет формирование национальных клинических рекомендаций по лечению прободных язв. В преддверии предстоящего события пришло время, на наш взгляд, обсудить возможность изменения парадигмы в тактических подходах, определяющих объем оперативного вмешательства при перфоративных язвах передней стенки луковицы ДПК. Безусловно сохраняя принципы дифференцированного подхода к отбору пациентов, хирургическому сообществу следует обсудить вопрос о расширении показаний к иссечению язвы передней стенки ДПК при ее перфорации.

В отличие от существующей парадигмы, по нашему мнению, нужно определить не показания к иссечению прободной язвы, а противопоказания, не позволяющие

выполнить данный объем операции. Противопоказаниями к иссечению прободной язвы передней стенки луковицы ДПК, на наш взгляд, могут являться:

- 1) перфорация острых (ювенильных, симптоматических, медикаментозных) язв;
- 2) перфорация хронических язв, имеющих диаметр перфоративного отверстия до 0,5 см, перифокального воспаления — до 1,0 см;
- 3) распространенный гнойный перитонит;
- 4) декомпенсация сопутствующей патологии.

В первых двух случаях проблема может быть решена посредством эндовидеоскопического ушивания перфорации. Два крайних пункта являются дискуссионными [18] и предполагают дальнейшее изучение, скорее, следует говорить об относительных противопоказаниях.

Перспективным направлением в решении вопроса об объеме оперативного вмешательства при прободной язве является интраоперационная ЭГДС, позволяющая не только исключить наличие зеркальных («целующихся») язв и угрозы кровотечения, но и повлиять на выбор объема оперативного вмешательства в зависимости от размеров язвенного кратера и состояния окружающей его слизистой. Опиерирующий хирург, основываясь на результатах визуального и тактильного обследования проблемной зоны (размеры перфоративного отверстия, величина перифокального воспаления, вовлечение близлежащих органов в патологический процесс, выраженность рубцово-спаечной мантии и т. д.), дополненных данными ЭГДС (диаметр язвенного кратера, вовлеченность в процесс пилоруса, отсутствие язв на задней стенке и т. д.), может обоснованно выбрать тот или иной объем оперативного вмешательства.

Интраоперационная работа с язвенным поражением ДПК требует обязательного выполнения следующих приемов: мобилизация ДПК по Кохеру, устранение рубцово-спаечной мантии, низведение дуоденоюнального перехода (операция Стронга). Все это позволяет добиться стабильно положительных результатов в оперативном лечении осложненных дуоденальных язв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иссечение прободной язвы передней стенки луковицы ДПК является более обоснованным с позиции патогенеза вмешательством по сравнению с ушиванием перфорации, что подтверждается 9-кратным уменьшением количества рецидивов через 1 год с момента операции. В отличие от существующей парадигмы, по нашему мнению, нужно определить не показания к иссечению прободной язвы, а противопоказания, не позволяющие выполнить данный объем операции.

Литература

1. Сажин В.П., Бронштейн П.Г., Зайцев О.В. и др. Национальные клинические рекомендации «Прободная язва». (Электронный ресурс). URL: <http://book.surgeons.ru/urgent-abdominal-surgery/probodnaya-yazva> (дата обращения: 05.01.2020).
2. Совцов С.А. Летопись частной хирургии. Челябинск: Цицеро; 2016.
3. Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н., Рустамов Э.А. и др. Ушивание перфоративной пептической язвы: лапароскопическое или открытое? Хирургия. 2017;2:45–50. DOI: 10.17116/hirurgia2017245-50.
4. Karydakis P., Semenov D., Kyriakidis A. et al. Laparoscopic Management of Perforated Peptic Ulcer: Simple Closure or Something More? Open Journal of Gastroenterology. 2016;6:311–318. DOI: 10.4236/ojgas.2016.611034.
5. Pansa A., Kurihara H., Memon M.A. Updates in laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer disease: state of the art and future perspectives. Ann Laparosc Endosc Surg. 2020;5:5. DOI: 10.21037/ales.2019.11.03.

6. Гарелик П.В., Дубровщик О.И., Довнар И.С., Цилиндзэ И.Т. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему выбора метода оперативного лечения. *Новости хирургии*. 2014;22(3):321–325. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.6.574.
7. Левчук А.Л., Абдуллаев А.Э. Сравнительная характеристика результатов лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(4–2):42–46.
8. Хрипун А.И., Сажин И.В., Шурыгин С.Н., Махуова Г.Б. Ускоренная реабилитация при прободной язве двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;6:58–61. DOI: 10.17116/hirurgia2018658-61.
9. Lau H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2004;18:1013–102. DOI: 10.1007/s00464-003-8266-y.
10. Ревিশвили А.Ш. Хирургическая помощь в РФ — основные проблемы. Доклад главного внештатного хирурга Минздрава России академика РАН А.Ш. Ревিশвили. М.; 14 декабря 2019 г. (Электронный ресурс). URL: <https://xn--7sbgcd3afnu7aa9ax5f.xn--plai/images/uploads/docs/2019-12-14/Revishvili.pdf> (дата обращения: 05.01.2020).
11. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сим М.И. и др. Прободные гастродуоденальные язвы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;12(12):19–22.
12. Тимербулатов В.М., Мехдиев Д.И., Тимербулатов Ш.В. и др. Хирургическая тактика при перфоративных гастродуоденальных язвах. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;6(60):22–26.
13. Вавринчук С.А., Косенко П.М., Чернышов Д.С. Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. *Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ*; 2013.
14. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Антропов И.В. Выбор объема операции при сочетании перфорации язвы двенадцатиперстной кишки с другими осложнениями язвенной болезни. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;11:29–31.
15. Никитин В.Н., Полуэтов В.Л., Заблочка Е.А., Клипач С.Г. Алкогольный эпизод в этиопатогенезе прободных язв. *РМЖ*. 2017;28:2048–2052.
16. Никитин В.Н., Клипач С.Г. Двухуровневый непрерывный шов в лечении больных прободной пилородуоденальной язвой. *РМЖ*. 2016;23:1566–1569.
17. Суковатых Б.С., Гуреев И.И., Новомлинец Ю.П., Григорьев Н.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;3:30–36. DOI: 10.21626/vestnik/2017-3/05.
18. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Антропов И.В., Козлов А.А. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;9:41–44. DOI: 10.17116/hirurgia20180941-44.
19. Подолужный В.И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(1):73–79. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-73-79.

References

1. Sazhin V.P., Bronstein P.G., Zaitsev O.V. et al. National Clinical Recommendations "Perforated Ulcer". (Electronic resource). URL: <http://book.surgeons.ru/urgent-abdominal-surgery/probodnaya-yazva> (accessed 01.01.2020) (in Russ.).
2. Sovtsov S.A. Chronicle of private surgery. Chelyabinsk: Cicero; 2016.
3. Alekberzade A.V., Krylov N.N., Rustamov E.A. etc. Suturing of perforated peptic ulcer: laparoscopic or open? *Khirurgiya*. 2017;2:45–50. DOI: 10.17116/hirurgia2017245-50 (in Russ.).
4. Karydakos P., Semenov D., Kyriakidis A. et al. Laparoscopic Management of Perforated Peptic Ulcer: Simple Closure or Something More? *Open Journal of Gastroenterology*. 2016;6:311–318. DOI: 10.4236/ojgas.2016.611034.
5. Pansa A., Kurihara H., Memon M.A. Updates in laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer diseases: state of the art and future perspectives. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2020;5:5. DOI: 10.21037/ales.2019.11.03.
6. Garelik P.V., Dubrovshchik O.I., Dovnar I.S., Tsilindz I.T. Perforated gastroduodenal ulcers: a look at the problem of choosing a method of surgical treatment. *Novosti khirurgii*. 2014;22(3):321–325. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.6.574 (in Russ.).
7. Levchuk A.L., Abdullaev A.E. Comparative characteristics of the results of treatment of patients with perforated gastroduodenal ulcers. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov*. 2017;12(4–2):42–46 (in Russ.).
8. Khripun A.I., Sazhin I.V., Shurygin S.N., Makhueva G.B. Accelerated rehabilitation with perforated duodenal ulcer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;6:58–61. DOI: 10.17116/hirurgia2018658-61 (in Russ.).
9. Lau H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2004;18:1013–102. DOI: 10.1007/s00464-003-8266-y.
10. Revishvili A. Sh. Surgical care in the Russian Federation — the main problems. Report of the Chief Freelance Surgeon of the Ministry of Health of Russia, Academician of the RAS A. Sh. Revishvili. Moscow. December 14, 2019. (Electronic resource). URL: <https://xn--7sbgcd3afnu7aa9ax5f.xn--plai/images/uploads/docs/2019-12-14/Revishvili.pdf> (accessed 01.01.2020) (in Russ.).
11. Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Sim M.I. and other perforated gastroduodenal ulcers. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012;12:19–22 (in Russ.).
12. Timerbulatov V.M., Mehdiev D.I., Timerbulatov Sh.V. et al. Surgical tactics for perforated gastroduodenal ulcers. *Meditinskiy vestnik Bashkortostan*. 2015;6(60):22–26 (in Russ.).
13. Vavrinchuk S.A., Kosenko P.M., Chernyshov D.S. Modern aspects of surgical treatment of perforated duodenal ulcer. *Khabarovsk: Ed. IPPCZ Center*; 2013 (in Russ.).
14. Vachev A.N., Koryttsev V.K., Antropov I.V. The choice of the volume of operation with a combination of perforation of a duodenal ulcer with other complications of peptic ulcer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;1:29–31 (in Russ.).
15. Nikitin V.N., Poluektov V.L., Zablotskaya E.A., Klipach S.G. Alcoholic episode in the etiopathogenesis of perforated ulcers. *RMJ*. 2017;28:2048–2052 (in Russ.).
16. Nikitin V.N., Klipach S.G. Two-level continuous suture in the treatment of patients with perforated pyloroduodenal ulcer. *RMJ*. 2016;23:1566–1569 (in Russ.).

17. Sukovatykh B.S., Gureev I.I., Novomlincev Yu.P., Grigoryev N.N. Long-term results of surgical treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer complicated by perforation. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye"*. 2017;3:30–36. DOI: 10.21626/vestnik/2017-3/05. (in Russ.).
18. Vachev A.N., Koryttsev V.K., Antropov I.V., Kozlov A.A. Why should the operation of simple suturing of a duodenal ulcer complicated by perforation be abandoned? *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;9:41–44. DOI: 10.17116/hirurgia20180941-44 (in Russ.).
19. Podoluzhny V.I. Modern ideas about the genesis, methods of diagnosis and surgical treatment of perforated duodenal ulcers. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019;4(1):73–79. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-73-79 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹⁻³ **Никитин Вячеслав Николаевич** — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, урологии, ORCID iD 0000-0002-7250-9266;

¹ **Ситникова Валентина Михайловна** — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии, урологии, ORCID iD 0000-0002-2239-6072;

¹ **Вьяльцин Алексей Сергеевич** — к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ORCID iD 0000-0003-2569-438X;

² **Ганенков Михаил Валерьевич** — заведующий хирургическим отделением, ORCID iD 0000-0003-1317-0466;

¹ **Кокосх Артем Игоревич** — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-5343-1662.

¹ **ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.**

² **БУЗОО «ГК БСМП № 1», Россия, 644112, г. Омск, ул. Перелета, д. 9.**

³ **БУЗОО «ГКБСМП № 2», Россия, 644021, г. Омск, ул. Лизы Чайкиной, д. 7.**

Контактная информация: *Никитин Вячеслав Николаевич, e-mail: nikitinwork1966@gmail.com. Конфликт интересов отсутствует. Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Статья поступила 20.02.2020.*

About the authors:

¹⁻³ **Vyacheslav N. Nikitin** — MD, PhD, associate professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, ORCID iD 0000-0002-7250-9266;

¹ **Valentina M. Sitnikova** — MD, PhD, assistant of the Department of Faculty Surgery and Urology, ORCID iD 0000-0002-2239-6072;

¹ **Alexey S. Vyal'zin** — MD, PhD, associate professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, ORCID iD 0000-0003-2569-438X;

² **Mikhail V. Ganenkov** — MD, Head of Surgical Department, ORCID iD 0000-0003-1317-0466;

¹ **Artem I. Kokosh** — student of the 6th course of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-5343-1662.

¹ **Omsk State Medical University. 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation.**

² **City Clinical Hospital of the Emergency Care No. 1. 9, Perelet str., Omsk, 644112, Russian Federation.**

³ **City Clinical Hospital of the Emergency Care No. 2. 7, Liza Chaikina str., Omsk, 644021, Russian Federation.**

Contact information: *Vyacheslav N. Nikitin, e-mail: nikitinwork1966@gmail.com. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.02.2020.*

Использование аддитивных технологий в персонифицированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование)

И.А. Доценко¹, В.В. Котомцев², И.Д. Медвинский^{1,3}, А.В. Савельев¹, М.А. Ботов⁴

¹УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ИИФ УрО РАН, Екатеринбург, Россия

³ФГОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

⁴ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение двух методов фиксации позвоночно-двигательных сегментов у экспериментальных животных при переломовывихе одного из грудных позвонков.

Материал и методы: в основной группе (10 животных — собаки разных пород) применялась разрабатываемая технология фиксации позвоночно-двигательных сегментов персонифицированными титановыми пластинами с индивидуальным рельефом прилегающей к кости поверхности и встроенной системой навигации в виде отверстий с предварительно рассчитанными углами наклона, в которые по принципу минимально инвазивного проведения устанавливались винтовые фиксаторы. Пластины производились в дооперационном периоде на 3D-принтере с применением аддитивных технологий и с учетом особенностей анатомии позвоночно-двигательного сегмента экспериментального животного на основе первичных данных, полученных из пакета DICOM при мультиспиральной компьютерной томографии пораженного сегмента позвоночника. Группу сравнения (контрольную) составили 10 собак с аналогичной травмой, у которых фиксация позвоночно-двигательных сегментов проводилась с помощью традиционной методики — транспедикулярными винтами.

Результаты исследования: группы сопоставимы по механизму и уровню (нижнегрудной отдел позвоночника) травмы с однотипными последствиями в виде переломовывиха одного из грудных позвонков, по возрасту и массе тела животных (возраст — 3,5 года, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,8–4,2; масса тела — 32,4 кг, 95% ДИ 29,3–35,5). У всех животных из основной группы в послеоперационном периоде получили положительный результат лечения в виде регресса неврологического дефицита при отсутствии значимой воспалительной послеоперационной реакции. Применение данной технологии лечения позволило избежать перфорации позвоночного канала при установке винтовых фиксаторов и уменьшить интраоперационную лучевую нагрузку на пациента и операционную бригаду, а также увеличить стабильность фиксации сегментов позвоночника и предотвратить переломы винтов.

Заключение: нами была показана перспективность применения элементов разработанной технологии в хирургической практике лечения поражений позвоночно-двигательных сегментов различного генеза у человека.

Ключевые слова: аддитивные технологии, компьютерная томография, травмы позвоночника, доклинические исследования, минимально инвазивные вмешательства.

Для цитирования: Доценко И.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д. и др. Использование аддитивных технологий в персонифицированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование). РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):83–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88.

Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study)

I.A. Dotsenko¹, V.V. Kotomtsev², I.D. Medvinskiy^{1,3}, A.V. Savel'ev¹, M.A. Botov⁴

¹Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴The First Russian President B.N. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to compare two techniques of the fixation of spinal motion segments in experimental animals with thoracic vertebral fracture/luxation.

Patients and Methods: 10 animals (dogs) were included in the study group. These animals underwent spinal motion segment fixation by experimental technique using personalized titan plates with the individual shape of the surface adjacent to bone and integrated navigation system (apertures with pre-calculated tilt angle for minimally invasive screw fixation). Titan plates were manufactured preoperatively by a 3D printer technique using additive technologies depending on the anatomy of spinal motion segment of the experimental animal based on the primary computed tomography DICOM imaging. 10 dogs with similar injury which underwent traditional surgery (spinal motion segment fixation using transpedicular screws) were included in the study group.

Results: the groups were matched by the mechanism and level (lower thoracic spine) of the injury with similar consequences (thoracic vertebral fracture/luxation), age (on average, 3.5 years, 95% CI 2.8–4.2) and weight (on average, 32.4 kg, 95% CI 29.3–35.5) of experimental animals.

Postoperatively, the improvement of neurological deficiency and the lack of significant inflammation were reported in the study group. This technique prevents spinal canal perforation when placing screws, reduces intraoperative surgeon and patient radiation exposure, improves the stability of spinal segment fixation, and avoids screw fractures.

Conclusion: *this novel technique is a promising surgical modality to manage human spinal motion segment damage of various origin.*

Keywords: *additive technologies, computed tomography, spinal injuries, preclinical studies, minimally invasive surgery.*

For citation: *Dotsenko I.A., Kotomtsev V.V., Medvinskiy I.D. et al. Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study). Russian Medical Review. 2020;4(2):84–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88.*

ВВЕДЕНИЕ

Стабилизация позвоночно-двигательных сегментов представляет определенные сложности, обусловленные особенностями биомеханики и анатомии пораженных и прилегающих к ним позвоночно-двигательных сегментов, что особенно актуально у пациентов со сформированной кифотической и/или сколиотической деформацией позвоночника на фоне спондилитов туберкулезной и неспецифической этиологии [1–9].

В настоящее время существует множество систем вентральной и дорзальной стабилизации позвоночно-двигательных сегментов, установка многих из них сопровождается травматизацией невралжных структур [1–5, 7, 8, 10–16]. Одним из решений данной проблемы может служить применение технологии наcostного остеосинтеза с фиксацией соседних позвонков персонифицированными титановыми пластинами, имеющими индивидуальный рельеф прилегающей к кости поверхности и встроенную систему навигации в виде отверстий с предварительно рассчитанными углами наклона, в которые по принципу минимально инвазивного проведения устанавливались винтовые фиксаторы. Пластины производились путем прототипирования на 3D-принтере с применением аддитивных технологий и с учетом особенностей анатомии позвоночно-двигательного сегмента экспериментального животного на основе первичных данных, полученных из пакета DICOM при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) пораженного сегмента позвоночника [17–19]. Применение персонифицированных титановых пластин, во-первых, обеспечивает тесное прилегание к любому анатомическому ориентиру и учитывает особенности структуры костной поверхности позвоночника, во-вторых, позволяет вводить винтовые фиксаторы по заранее рассчитанной траектории и существенно снижать риски их мальпозиции с перфорацией позвоночного канала и травматизацией невралжных структур. В настоящей статье представлен опыт применения разработанной нами технологии в эксперименте при травматических поражениях позвоночно-двигательных сегментов у собак.

Целью исследования является изучение возможности применения предлагаемой нами технологии фиксации позвоночно-двигательных сегментов с элементами навигации в эксперименте на животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент получил одобрение этического комитета УНИИФ — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (протокол № 2 от 08.02.2018). Экспериментальное исследование было проведено на 20 животных (собаках разных пород) обо

пола, средний возраст — 3,5 года (95% ДИ 2,8–4,2), средняя масса тела — 32,4 кг (95% ДИ 29,3–35,5), с преимущественно схожим механизмом и последствиями травмы, приведшими к переломовывиху одного из грудных позвонков и грубому неврологическому дефициту по типу центрального парапареза с глубиной неврологических нарушений, оцененной по шкале Frankel [6] от А- до С-степени. По данной шкале степень А (F.A) — отсутствие двигательных и чувствительных функций ниже уровня травмы; степень В (F.B) — парез, сохранена чувствительность или ее элементы; степень С (F.C) — выраженный парез (есть слабые движения), чувствительность сохранена; степень D (F.D) — слабый парез, чувствительность сохранена; степень E (F.E) — отсутствуют чувствительные или двигательные нарушения (независимо от рентгенологической картины повреждения позвонков).

Животные содержались в одинаковых условиях содержания (в индивидуальных клетках, на однотипном рационе), получали стандартную послеоперационную терапию и курс реабилитации. В зависимости от метода фиксации позвоночно-двигательных сегментов животные были разделены на две сопоставимые (условия содержания, рост и вес животных, механизм травмы, степень неврологического дефицита по шкале Frankel) группы по 10 особей в каждой.

В контрольной группе до операции после сбора анамнеза и обследования животного формировался первичный план хирургического лечения, в соответствии с которым после ламинэктомии позвонки фиксировали при помощи полиаксиальных транспедикулярных винтов, без использования какой-либо навигационной системы.

У животных из основной группы эксперимент проводился по следующему плану в соответствии с разработанной технологией:

1. Сбор анамнеза и первичное обследование животного, проведение обзорных спондилограмм в прямой и боковой проекциях. Показаниями для проведения МСКТ являлись клинические и рентгенологические признаки нестабильного перелома или переломовывиха грудных позвонков.
2. Первичное сканирование на МСКТ, формирование пакета данных в DICOM-формате. Обработка техническим специалистом и нейроортопедом полученного пакета данных DICOM и формирование первичного плана хирургического лечения.
3. Обработка пакета данных DICOM, создание первичной трехмерной модели поврежденного сегмента позвоночника с разделением на отдельную модель передней опорной колонны (включающую в себя тело, диски и ножки тела поврежденного позвонка) и заднюю опорную колонну (нижние и верхние суставные отростки, поперечные и остистый отростки поврежденного тела позвонка) [4–6].

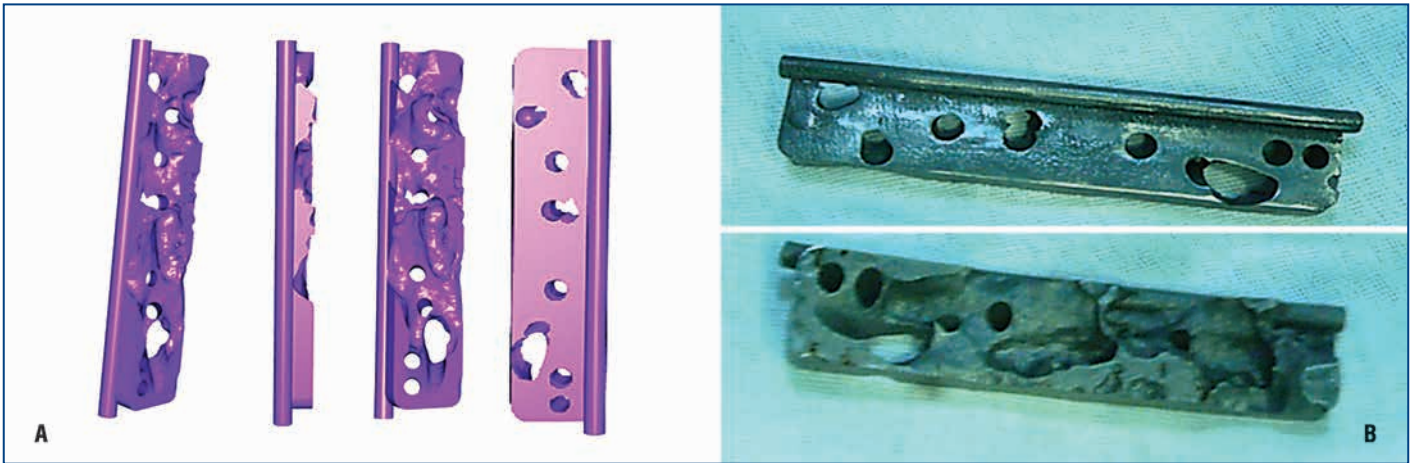


Рис. 1. А — вид пластины с лицевой и оборотной (прилегающей к кости) сторонами; В — пластина после печати на аддитивном принтере

Fig. 1. А — The front and the back (adjacent to bone) side of the plate; В — The plate printed on additive printer

4. Формирование анатомических файлов: восстановленная модель передней опорной колонны, модель задней опорной колонны, формирование модели позвоночника с восстановленным сагиттальным балансом. Утверждение плана хирургического лечения.
5. Формирование на 3D-модели проекта виртуально имплантированного в модель набора каналов винтовой фиксации [8] (рис. 1).
6. Сборка и формирование на основе построенных линий проведения винтов каналов-направителей и конечной персонализированной модели пластины (рис. 2).
7. Печать персонализированной пластины из пористого титана на 3D-принтере.
8. Стерилизация персонализированной пластины и проведение хирургического вмешательства: задняя декомпрессия спинного мозга методом резекции дужки позвонков (ламинэктомия) с последующим скелетированием участка тел позвонков в месте установки пластины. На подготовленный участок накладывали персонализированную пластину и фиксировали ее кортикальными винтами, после чего рану закрывали, используя рассасывающийся шовный материал. На кожу накладывали узловатый прерывистый шов из нерассасывающегося материала.

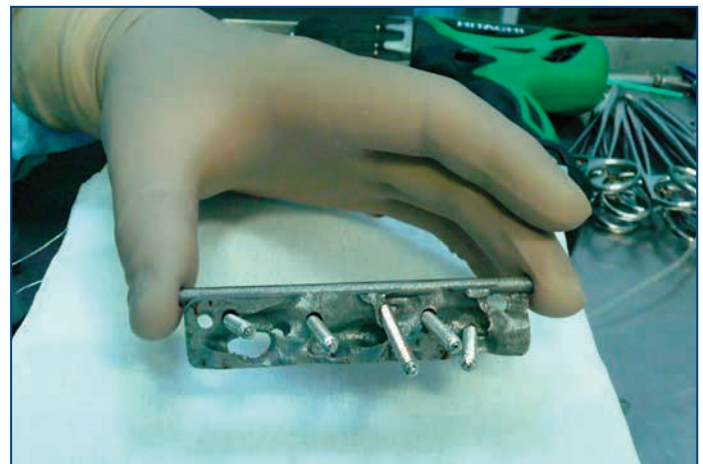


Рис. 2. Персонализированная фиксирующая пластина и направления винтов

Fig. 2. Personalized fixing plate and screw orientation

мых наблюдений, т. к. распределение не соответствовало нормальному, а данные о степени неврологического дефицита на пред- и послеоперационном этапах для каждой из групп сравнивались с помощью критерия Вилкоксона для зависимых наблюдений. Уровень значимости был выбран $\alpha=0,05$.

Исследование на предоперационном этапе включало: общий и биохимический анализы крови, рентгенографию и МСКТ позвоночного столба, оценку неврологического дефицита по шкале Frankel. После оперативного вмешательства все случаи мониторировались в динамике исследования в объеме общего и биохимического анализов крови, рентгенографии позвоночного столба, оценки неврологического дефицита по шкале Frankel в 1, 3, 10, 50 и 90-е сут после операции. МСКТ проводилась через 1, 3 и 6 мес. после хирургического вмешательства.

Статистический анализ проводился на базе программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения среднего ($M \pm SD$). С учетом небольшого объема совокупности для статистического анализа применяли методы непараметрической статистики. Сравнение результатов контрольной и основной групп проводили с использованием критерия Манна — Уитни для независи-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительном исследовании результатов общего и биохимического анализов крови животных в обеих группах на этапах мониторинга в послеоперационном периоде достоверных отличий не выявлено.

Рентгенограмма позвоночника животного из контрольной группы представлена на рисунке 3. По результатам рентгенографии и МСКТ позвоночного столба в послеоперационном периоде в контрольной группе у 3 (30%) животных на 1-е сут после операции была зафиксирована мальпозиция транспедикулярных винтов в позвоночный канал с развитием болевого синдрома, астенизации и неврологических расстройств в виде дисфункции тазовых органов. На 90-е сут послеоперационного периода у 1 особи (10%) был зафиксирован перелом одного из транспедикулярных винтов с нестабильностью конструкции. У животных



Рис. 3. Рентгенограмма позвоночника животного (особь из контрольной группы), которому проводилась фиксация тел позвонков транспедикулярными винтами

Fig. 3. Spine X-ray imaging (control animal) after vertebral body fixation using transpedicular screws



Рис. 4. Данные МСКТ через 90 дней после установки персонализированной пластины

Fig. 4. Multisliced CT at 90 days after the placement of personalized plate (study animal)

основной группы, по данным рентгенографии и МСКТ (рис. 4) позвоночного столба в послеоперационном периоде, отсутствовало вхождение винтов в позвоночный канал. По нашему мнению, мальпозиция возникла интраоперационно при установке транспедикулярных винтов.

Оценку неврологического дефицита по шкале Frankel проводили на 90-е сут после операции и сравнивали с исходными показателями (табл. 1). На дооперационном этапе животные в обеих группах в отношении неврологического дефицита по шкале Frankel распределились на уровнях F.A, F.B, F.C практически симметрично. Об этом свидетельствуют данные сравнения по критерию Манна – Уитни (U-статистика 42,0, р-значение 0,26) для независимых наблюдений, позволяющие констатировать, что обе группы принадлежат к одной генеральной совокупности и не имеют статистически значимого сдвига относительно друг друга на дооперационном этапе. В обеих группах в послеоперационном периоде ни у одного из животных не выявлено прогрессирование неврологического дефицита. В контрольной группе на 90-е сут после операции у 2 (20%) особей достигнут максимальный регресс неврологического дефицита (F.E),

у 5 (50%) — верифицирована F.D степень, в 1 (10%) и 2 (20%) случаях выявлены F.B и F.C степени соответственно. Наиболее частым нарушением у животных (3 особи) этой группы были невральные расстройства в виде дисфункции тазовых органов (задержка мочи), требующие длительного послеоперационного выведения мочи разовым жестким уретральным катетером Нелатона. В основной группе на 90-е сут после операции у 2 (20%) особей достигнут максимальный регресс неврологического дефицита (F.E), у 6 (60%) — верифицирована F.D степень, в 2 (20%) случаях установлена F.C степень. Сравнение уровней неврологического дефицита у особей из основной группы на двух этапах выявило статистически значимый (критерий Вилкоксона для зависимых наблюдений $T=0,0$, $p=0,004$) его регресс в послеоперационном периоде (90-е сут).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиксация позвоночно-двигательных сегментов с помощью персонализированной титановой пластины с навигационными отверстиями позволяет избежать

Таблица 1. Характеристика неврологического дефицита по шкале Frankel у животных из контрольной (n=10) и основной (n=10) групп до и после оперативного вмешательства (к 90-м сут)

Table 1. Neurological deficiency (Frankel scale) in control (n=10) and study (n=10) animals before and after (90 days) the surgery

Неврологический дефицит по шкале Frankel Frankel scale for neurological deficiency	Группы Groups	До оперативного вмешательства, n (%) Before the surgery, n (%)	90-е сут после оперативного вмешательства, n (%) 90 days after the surgery, n (%)
F.A	Контрольная / Control	1 (10)	0
F.A	Основная / Study	2 (20)	0
F.B	Контрольная / Control	6 (60)	1 (10)
F.B	Основная / Study	6 (60)	0
F.C	Контрольная / Control	3 (30)	2 (20)
F.C	Основная / Study	2 (20)	2 (20)
F.D	Контрольная / Control	0	5 (50)
F.D	Основная / Study	0	6 (60)
F.E	Контрольная / Control	0	2 (20)
F.E	Основная / Study	0	2 (20)

интраоперационной мальпозиции фиксирующих винтов с развитием болевого синдрома и неврологических расстройств; увеличить стабильность фиксации сегментов позвоночника и профилировать переломы винтов за счет увеличения площади соприкосновения титановой пластины с костью; провидить фиксацию без применения дорогостоящих и потенциально опасных для пациента и персонала систем электронно-оптической рентгеновской визуализации. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности и целесообразности применения технологии фиксации позвоночно-двигательных сегментов персонифицированными титановыми пластинами с элементами навигации, произведенными на 3D-принтере с применением аддитивных технологий и с учетом особенностей анатомии, в эксперименте на животных. Элементы разработанной технологии могут быть использованы в практике нейрохирургической клиники после окончания апробации метода в эксперименте.

Благодарность

Работа выполнена согласно темам НИОКР УНИИФ Минздрава РФ № 114032140001 и ИИФ УрО РАН № 01201352042. Авторы благодарят Центр коллективного пользования ИИФ УрО РАН за оказанную помощь в проведении эксперимента.

Acknowledgements

The study was performed as a part of Research and Experimental Development theme No. 114032140001 of the Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases and theme No. 01201352042 of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS. The authors are grateful to the Center for Collective Use of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS for performing the study.

Литература

1. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза. Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Ю. Мушкина. СПб.: Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т физиопульмонологии; 2008.
2. Бурлаков С.В., Олейник В.В., Вишневы А.А. Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений. Травматология и ортопедия России. 2013;1:61–66.
3. Бурлаков С.В., Вишневы А.А. Неэффективное одноэтапное хирургическое лечение распространенного туберкулезного спондилита: клинический случай и обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2018;15(1):71–78.
4. Куклин Д.В., Беляков М.В., Сердобинцев М.С., Дорофеев Л.А. Тактика применения титановых имплантатов при туберкулезном спондилите в зависимости от сагиттального профиля позвоночника. Туберкулез и болезни легких. 2015;7:81.
5. Травматология: национальное руководство. Под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
6. Перльмуттер О.А. Травма позвоночника и спинного мозга. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2016.
7. Assaghir Y.M., Refae H.H., Alam-Eddin M. Anterior versus posterior debridement fusion for single-level dorsal tuberculosis: the role of graft-type and level of fixation on determining the outcome. Eur. Spine J. 2016;25:3884–3893. DOI: 10.1007/s00586-016-4516-2.
8. Ba Z.Y., Pan F.M., Huang Y.F. et al. One-stage anterior radical debridement and reconstruction with titanium mesh combined with antituberculosis for cervical spinal tuberculosis: 5–13 years follow up. Int. J. Clin. Exp. Med. 2016;9:6368–6372.
9. Liu C., Lin L., Wang W. et al. Long-term outcomes of vertebral column resection for kyphosis in patients with cured spinal tuberculosis: average 8-year follow-up. J. Neurosurg. Spine. 2016;24:777–785. DOI: 10.3171/2015.8.SPINE15534.
10. Kaneyama S., Sugawara T., Sumi M. et al. A novel screw guiding method with a screw guide template system for posterior C2 fixation: clinical article. J. Neurosurg. Spine. 2014;21:231–238. DOI: 10.3171/2014.3.SPINE13730.
11. Liu Z., Wang X.Y., Xu Z.Q. et al. Two approaches for treating upper thoracic spinal tuberculosis with neurological deficits in the elderly: A retrospective case-control study. Clin. Neurolog. Neurosurg. 2016;141:111–116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.01.002.
12. Ran B., Xie Y.L., Yan L., Cai L. One-stage surgical treatment for thoracic and lumbar spinal tuberculosis by transpedicular fixation, debridement, and combined interbody

and posterior fusion via a posterior-only approach. J. Huazhong. Univ. Sci Technolog. Med. Sci. 2016;36:541–547. DOI: 10.1007/s11596-016-1622-7.

13. Sugawara T., Kaneyama S., Higashiyama N. et al. Prospective Multicenter Study of a Multistep Screw Insertion Technique Using Patient-Specific Screw Guide Templates for the Cervical and Thoracic Spine. SPINE;43(23):1685–1694. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002810.
14. Radermacher K., Portheine F., Anton M. et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. Clin. Orthop.Relat. Res. 1998;354:28–38.
15. Yang H.D., Hou K.D., Zhang L. et al. Minimally invasive surgery through the interlaminar approach in the treatment of spinal tuberculosis: A retrospective study of 31 patients. J. Clin. Neurosci. 2016;32:9–13. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.11.036.
16. Zhang P.H., Peng W., Wang X.Y. et al. Minimum 5-year follow-up outcomes for single-stage transpedicular debridement, posterior instrumentation and fusion in the management of thoracic and thoracolumbar spinal tuberculosis in adults. Br. J. Neurosurg. 2016;30:666–671. DOI: 10.1080/02688697.2016.1206182.
17. Kaneyama S., Sugawara T., Sumi M. et al. A novel screw guiding method with a screw guide template system for posterior C2 fixation: clinical article. J. Neurosurg. Spine. 2014;21:231–238. DOI: 10.3171/2014.3.SPINE13730.
18. Mobbs R.J., Coughlan M., Thompson R. et al. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies: case report. J. Neurosurg. Spine. 2017;26:513–518. DOI: 10.3171/2016.9.SPINE16371.
19. Radermacher K., Portheine F., Anton M. et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. Clin. Orthop.Relat. Res. 1998;354:28–38.

References

1. Surgical treatment of osteoarticular tuberculosis / Ed. Yu.N. Levasheva, A.Yu. Mushkina. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology; 2008 (in Russ.).
2. Burlakov S.V., Oleinik V.V., Vishnevsky A.A. The effect of the duration of tuberculous spondylitis on the development of complications. . Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2013;1: 61–66.
3. Burlakov S.V., Vishnevsky A.A. Ineffective one-stage surgical treatment of common tuberculous spondylitis: a clinical case and literature review. Khirurgiya pozvonochnika. 2018;15(1):71–78.
4. Kuklin D.V., Belyakov M.V., Serdobintsev M.S., Dorofeev L.A. The tactics of using titanium implants for tuberculous spondylitis, depending on the sagittal profile of the spine. Tuberculosis and lung disease. 2015;7:81.
5. Traumatology: national guidelines / Ed. G.P. Kotelnikova, S.P. Mironova. M.: GEOTAR-Media; 2011.
6. Perlmutter O.A. Injury to the spine and spinal cord. N. Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2016.
7. Assaghir Y.M., Refae H.H., Alam-Eddin M. Anterior versus posterior debridement fusion for single-level dorsal tuberculosis: the role of graft-type and level of fixation on determining the outcome. Eur. Spine J. 2016;25:3884–3893. DOI: 10.1007/s00586-016-4516-2.
8. Ba Z.Y., Pan F.M., Huang Y.F. et al. One-stage anterior radical debridement and reconstruction with titanium mesh combined with antituberculosis for cervical spinal tuberculosis: 5–13 years follow up. Int. J. Clin. Exp. Med. 2016;9:6368–6372.
9. Liu C., Lin L., Wang W. et al. Long-term outcomes of vertebral column resection for kyphosis in patients with cured spinal tuberculosis: average 8-year follow-up. J. Neurosurg. Spine. 2016;24:777–785. DOI: 10.3171/2015.8.SPINE15534.
10. Kaneyama S., Sugawara T., Sumi M. et al. A novel screw guiding method with a screw guide template system for posterior C2 fixation: clinical article. J. Neurosurg. Spine. 2014;21:231–238. DOI: 10.3171/2014.3.SPINE13730.
11. Liu Z., Wang X.Y., Xu Z.Q. et al. Two approaches for treating upper thoracic spinal tuberculosis with neurological deficits in the elderly: A retrospective case-control study. Clin. Neurolog. Neurosurg. 2016;141:111–116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.01.002.
12. Ran B., Xie Y.L., Yan L., Cai L. One-stage surgical treatment for thoracic and lumbar spinal tuberculosis by transpedicular fixation, debridement, and combined interbody and posterior fusion via a posterior-only approach. J. Huazhong. Univ. Sci Technolog. Med. Sci. 2016;36:541–547. DOI: 10.1007/s11596-016-1622-7.
13. Sugawara T., Kaneyama S., Higashiyama N. et al. Prospective Multicenter Study of a Multistep Screw Insertion Technique Using Patient-Specific Screw Guide Templates for the Cervical and Thoracic Spine. SPINE;43(23):1685–1694. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002810.
14. Radermacher K., Portheine F., Anton M. et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. Clin. Orthop.Relat. Res. 1998;354:28–38.
15. Yang H.D., Hou K.D., Zhang L. et al. Minimally invasive surgery through the interlaminar approach in the treatment of spinal tuberculosis: A retrospective study of 31 patients. J. Clin. Neurosci. 2016;32:9–13. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.11.036.
16. Zhang P.H., Peng W., Wang X.Y. et al. Minimum 5-year follow-up outcomes for single-stage transpedicular debridement, posterior instrumentation and fusion in the management of thoracic and thoracolumbar spinal tuberculosis in adults. Br. J. Neurosurg. 2016;30:666–671. DOI: 10.1080/02688697.2016.1206182.
17. Kaneyama S., Sugawara T., Sumi M. et al. A novel screw guiding method with a screw guide template system for posterior C2 fixation: clinical article. J. Neurosurg. Spine. 2014;21:231–238. DOI: 10.3171/2014.3.SPINE13730.
18. Mobbs R.J., Coughlan M., Thompson R. et al. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies: case report. J. Neurosurg. Spine. 2017;26:513–518. DOI: 10.3171/2016.9.SPINE16371.
19. Radermacher K., Portheine F., Anton M. et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. Clin. Orthop.Relat. Res. 1998;354:28–38.

Сведения об авторах:

¹Доценко Иван Александрович — научный сотрудник, врач-нейрохирург, ORCID iD 0000-0002-1897-5274;

²Котомцев Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ORCID iD 0000-0001-5232-9244;

^{1,3}Медвинский Игорь Давыдович — д.м.н., профессор, руководитель отдела, профессор кафедры фтизиопульмонологии, ORCID iD 0000-0002-3064-4865;

¹Савельев Александр Владимирович — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделением лучевой диагностики, ORCID iD 0000-0001-8100-625X;

⁴Ботов Михаил Алексеевич — старший преподаватель кафедры математики ORCID iD 0000-0002-1157-6895.

¹УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. 620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го партсъезда, д. 50.

²ИИФ УрО РАН, 620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первوماйская, д. 106.

³ФГОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

⁴ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б.Н. Ельцина». 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

Контактная информация: Медвинский Игорь Давыдович, e-mail: 2134012@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 26.02.2020.**

About the authors:

¹Ivan A. Dotsenko — MD, researcher, neurosurgeon, ORCID iD 0000-0002-1897-5274;

²Vyacheslav V. Kotomtsev — MD, PhD, Professor, leading researcher of the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology ORCID iD 0000-0001-5232-9244;

^{1,3}Igor Medvinskiy — MD, PhD, Professor, Head of the Division, professor of the Department of Phthiopulmonology, ORCID iD 0000-0002-3064-4865;

¹Aleksandr V. Savel'ev — MD, PhD, senior researcher, Head of the Department of Diagnostic Radiology, ORCID iD 0000-0001-8100-625X;

⁴Mikhail A. Botov — senior lecturer of the Department of Mathematics ORCID iD 0000-0002-1157-6895.

¹Ural Research Institute of Phthiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases. 50, 22nd Parts'ezd str., Ekaterinburg, 620039, Russian Federation.

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 106, Pervomaikaya str., Ekaterinburg, 620049, Russian Federation.

³Ural State Medical University. 3, Repin str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation.

⁴The First Russian President B.N. Yeltsin Ural Federal University. 19, Mira str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation.

Contact information: Igor Medvinskiy, e-mail: 2134012@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 26.02.2020.**

Антитромбоцитарная терапия при периферическом атеросклерозе

М.Р. Кузнецов^{1,2}, В.Ю. Богачев¹, С.В. Сапелкин³, И.В. Косых¹, Е.Е. Федоров², А.А. Атаян⁴

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия

³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду широкой распространенности. В работе представлены современные проблемы, связанные с лечением поражений периферических артерий как проявлений системного атеросклероза. Подробно обсуждаются вопросы возникновения тромботических осложнений как в магистральных, так и в периферических артериях. Доказывается особая роль антиагрегантов в профилактике сосудистых событий. Выделяются две основные группы антиагрегантов — ацетилсалициловая кислота (АСК) и блокаторы АДФ-рецепторов. Показана важность длительного, часто пожизненного применения антиагрегантов, при этом АСК, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, представляет собой базовый препарат, используемый для этих целей. Обсуждаются вопросы осложнений при длительном приеме АСК, в частности гастропатии, доказывается более безопасное применение АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой». Именно АСК, по международным и российским клиническим рекомендациям, является базовым препаратом для длительной или постоянной антитромботической терапии со степенью доказательности IA. В то же время двойная антиагрегантная терапия применяется только в исключительных случаях, в частности после эндоваскулярной дилатации и стентирования артерий голени, и то на срок до 1 мес.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, заболевания периферических артерий, хроническая ишемия нижних конечностей, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, Тромбо АСС.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В. и др. Антитромбоцитарная терапия при периферическом атеросклерозе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):89–94. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-89-94.

Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease

M.R. Kuznetsov^{1,2}, V.Yu. Bogachev¹, S.V. Sapelkin³, I.V. Kosykh¹, E.E. Fedorov², A.A. Atayan⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴Sechenov University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, peripheral arterial disease (PAD) has emerged as a global health concern due to its high prevalence. This paper addresses current issues in the treatment of PAD which is a manifestation of systemic atherosclerosis. The development of thrombotic complications affecting both major and peripheral arteries is described in detail. Antiplatelet therapy is particularly important to prevent vascular events. There are two major groups of antiplatelets, i.e., acetylsalicylic acid (ASA) and ADP receptor antagonists. The importance of long-term (and even lifetime) antiplatelet treatment is demonstrated. According to the international and Russian guidelines, ASA is a basic antiaggregant medication. Complications of long-term ASA use (i.e., gastropathy) are discussed. ASA enteric-coated tablets are safer as compared with other formulations. According to the international and Russian guidelines, this is ASA that is a basic medication for long-term or lifetime antiplatelet treatment (level of evidence 1A). Meanwhile, dual antiplatelet therapy is prescribed in exceptional cases only, i.e., after endovascular stent dilatation of tibial arteries but only for a month.

Keywords: atherosclerosis obliterans, peripheral arterial disease, chronic limb ischemia, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, Thrombo ASS.

For citation: Kuznetsov M.R., Bogachev V.Yu., Sapelkin S.V. et al. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Russian Medical Review. 2020;4(2):89–94. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-89-94.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с атеросклерозом, в настоящее время занимают лидирующие позиции в отношении как смертности, так и инвалидизации населения [1, 2]. В научной литературе

наибольшее внимание уделяется атеросклерозу коронарных и брахиоцефальных артерий [3]. Однако в последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду широкой распространенности: в экономически развитых стра-

нах около 10% взрослого населения страдает ишемией нижних конечностей, на долю облитерирующего атеросклероза при этом приходится 80–90% случаев [1, 4–6]. В старшей возрастной группе еще выше доля лиц, страдающих атеросклерозом (основной причиной ишемии нижних конечностей) [7].

Также следует иметь в виду, что, по мнению некоторых авторов, распространенность субклинических форм заболевания в 3–4 раза выше, чем форм, сопровождающихся выраженными клиническими симптомами [1, 6, 8]. Постоянно прогрессирующий характер заболевания, высокий уровень летальности и инвалидизации заставляют признать проблему периферического атеросклероза социально значимой.

Материальные затраты как самого пациента, так и государства в целом на лечение ангиологических заболеваний зачастую неоправданно высоки, что требует пересмотра стратегии ведения данной группы пациентов. Одной из главных причин значительных затрат на лечение является запоздалое начало терапии, что, в свою очередь, объясняет большое количество пациентов с тяжелыми степенями артериальной недостаточности [3]. Лечение пациентов становится существенно дороже, а эффективность терапии снижается вследствие позднего обращения больных в лечебные учреждения, наличия дефектов диагностики, а также несоблюдения врачами принципов ведения таких пациентов. Наибольшую проблему в свете вышесказанного составляют пациенты с «критической ишемией» нижних конечностей. Под ней понимают состояние, характеризующееся наличием постоянных болей в покое, что требует анальгетической терапии, либо появлением трофических язв дистальных отделов конечностей на фоне хронической артериальной недостаточности. По классификации Фонтейна — Покровского данное состояние соответствует 3–4 степени хронической ишемии нижних конечностей [9]. Соблюдение алгоритмов диагностики и лечения в тех случаях, когда прогрессирование заболевания еще не привело к развитию критической ишемии, позволяет сократить прямые и косвенные расходы на лечение пациентов, а также значимо улучшить клинический эффект терапии. Сохранение трудоспособности данной группы пациентов также является социально значимым фактором.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать как отдельное заболевание. Клинически значимая ишемия нижних конечностей есть проявление системного процесса. Снижение лодыжечно-плечевого индекса, характеризующее ишемию нижних конечностей (даже субклинические формы), является предиктором развития сосудистой катастрофы в бассейне коронарных артерий, цереброваскулярной системе: низкий индекс может говорить о возможности в будущем развития инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [8, 10, 11].

Значимую роль в процессе атерогенеза отводят активации тромбоцитов. Этот процесс происходит при условии повреждения сосудистой стенки либо при эндотелиальной дисфункции [1]. В физиологических условиях процесс

активации тромбоцитов при травме сосудистой стенки приводит к остановке кровотечения. У ангиологических пациентов тромбоциты являются активными участниками патологического процесса.

Процессы адгезии и агрегации тромбоцитов в организме протекают параллельно. При этом пусковым механизмом является контакт тромбоцитов с поврежденным эндотелием, в частности с коллагеном сосудистой стенки [12, 13]. Тромбоциты, подвергшиеся адгезии и агрегации, начинают активно секретировать гранулы, усиливающие процесс агрегации. Это, в частности, небелковые гранулы, содержащие большое количество АДФ, адреналин, норадреналин, серотонин [13]. Позднее начинают секретироваться гранулы, содержащие лизосомальные ферменты. В результате взаимодействия тромбоцитарных факторов с плазменными факторами в зоне поврежденного эндотелия образуется тромбин, малые дозы которого усиливают и завершают процесс агрегации. Тромбоцитарный сгусток армируется фибрином, приобретает большую плотность, подвергается ретракции [14].

Важную роль в регуляции процесса адгезии и агрегации играют производные арахидоновой кислоты, которые высвобождаются из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и клеток эндотелия в результате активации фосфолипаз. Под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются простагландины (ПГ): ПГ_{G₂} и ПГ_{H₂}. Из них в тромбоцитах под влиянием тромбоксан-синтетазы синтезируется мощный агрегирующий агент — тромбоксан A₂ (ТхA₂), а в сосудистой стенке под влиянием простаглицлин-синтетазы — основной ингибитор агрегации — простаглицлин (простаглицлин I₂, ПП₂) [10–12]. Основное действие ТхA₂ заключается в сокращении гладкомышечных клеток (особенно сосудов микроциркуляторного русла) и стимуляции адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Во многих работах показана роль ТхA₂ как мощного медиатора вазоконстрикции, повышающего капиллярную проницаемость, адгезию тромбоцитов и дестабилизацию клеточных мембран, стимулирующего цитоллиз миоцитов и эндотелиальных клеток [10]. В месте атероматозной бляшки происходит локальное снижение синтеза ПП₂, адгезия и агрегация тромбоцитов, повышение синтеза ТхA₂.

Патологическая роль тромбоцитов у больных с атеросклерозом двояка. С одной стороны, высвобождаемые из активированных тромбоцитов факторы роста способствуют усиленной пролиферации субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток в стенке артерий, что обуславливает рост атеросклеротической бляшки и прогрессирование атеросклероза. С другой стороны, активация тромбоцитов при разрыве бляшки не может рассматриваться как физиологический ответ, направленный на восстановление целостности интимы, т. к. в результате этого часто запускается неконтролируемое внутрисосудистое тромбообразование, в исходе которого формируется окклюзия артерии и развитие острой ишемии органа [13].

Как правило, разрыву атеросклеротической бляшки способствуют повышение артериального давления и изменение характера артериального кровотока. В сосудах головного мозга кровотоки носят поступательный характер вне зависимости от фазы сердечного цикла. В то же время в периферических артериях поступатель-

но кровь движется только в фазу систолы, в то время как в фазу диастолы отмечается частично ретроградный кровоток. В результате этого бляшка подвергается гидродинамическому удару. Это обстоятельство обуславливает более частый разрыв атеросклеротической бляшки и развитие артериального тромбоза в периферических артериях в сравнении с церебральными или коронарными артериями.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

С учетом всего вышесказанного особую важность в лечении данных пациентов представляет применение препаратов, препятствующих активации тромбоцитов.

Антитромбоцитарные препараты, применяемые в настоящее время, посредством взаимодействия с рецепторами тромбоцитов имеют возможность влиять на процессы активации, адгезии и агрегации. Из данной группы препаратов наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). Она появилась в продаже в 1899 г. и применялась для лечения ревматических заболеваний, при этом ее раздражающее действие на слизистую желудка было значительно менее выраженным в сравнении с прочими салицилатами [14].

Антиагрегантное действие АСК, проявляющееся при использовании малых доз (40–325 мг), обусловлено возможностью блокирования каскада превращения арахидоновой кислоты посредством необратимого ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). В результате блокируется образование ПГ и ТхА₂, который, как было сказано выше, обладает выраженным вазоконстрикторным действием и стимулирует агрегацию тромбоцитов [15].

Уменьшение синтеза этих веществ блокирует агрегацию тромбоцитов, которая происходит под стимулирующим влиянием норадреналина и АДФ. После приема препарата внутрь терапевтическое действие развивается уже через 30–60 мин. Период полувыведения АСК составляет 15–20 мин, т. е., во-первых, принятый *per os* препарат подвергается пресистемной элиминации в печени, а во-вторых, его значимая часть, попавшая в кровоток, быстро гидролизуется. В то же время, поскольку АСК необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов, срок антиагрегантного действия продолжается около 10 дней, т. е. срок жизненного цикла тромбоцита. Таким образом, после однократного приема АСК активность циклооксигеназы тромбоцитов восстанавливается по мере появления новых клеток в системном кровотоке, т. е. примерно на 10% каждые сутки [14].

Следует отметить, что после приема АСК, наряду со снижением синтеза ТхА₂ из тромбоцитов, снижается и количество выделяемого клетками эндотелия ПП₂, который оказывает антиагрегантное действие. Суммарный антиагрегантный эффект возникает в силу того, что пул блокированных АСК ЦОГ-1 эндотелиальных клеток восстанавливается посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в тромбоцитах такой процесс невозможен ввиду отсутствия в них ядер [14].

Помимо этого, антиагрегантный эффект АСК может быть объяснен с точки зрения фармакокинетики данного лекарственного средства. Как указывалось ранее,

АСК подвергается пресистемной элиминации в печени, таким образом, эндотелий сосудов оказывается в некоторой степени «защищен» от воздействия препарата, в то время как тромбоциты, постоянно проходящие синусоиды печени, — нет. Таким образом, АСК в малых дозах создает благоприятные условия для продолжения синтеза эндотелием сосудов антиагрегантного ПП₂ на фоне ингибирования продукции тромбоцитами проагрегантного ТхА₂, что и обуславливает антиагрегантное действие препарата [14].

Следует отметить, что фермент ЦОГ имеет широкое распространение в организме, поэтому его ингибирование может повлечь широкий спектр нежелательных последствий. В частности, защитный потенциал слизистой желудка во многом обусловлен ПП₂. При снижении синтеза могут возникать эрозивные поражения слизистой желудка. Высокие концентрации АСК локально на поверхности слизистой желудка могут приводить к эрозивным и язвенным поражениям. При этом зачастую данные поражения протекают бессимптомно, что может быть объяснено анальгезирующим действием АСК. В то же время не только локальное воздействие на слизистую ЖКТ может приводить к эрозивно-язвенному поражению — при парентеральном введении нестероидных противовоспалительных средств нередко отмечается такой же эффект. Это в очередной раз доказывает системный характер нарушения выработки ПП₂ [14].

С целью минимизации негативного воздействия АСК на слизистую ЖКТ в настоящее время разрабатываются препараты с минимальным на нее воздействием. В настоящий момент наиболее предпочтительным представляется применение препарата Тромбо АСС® (международное непатентованное наименование — ацетилсалициловая кислота) в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой».

Проведен ряд клинических исследований с целью определить наиболее безопасные для слизистой ЖКТ дезагреганты [13–16]. При этом подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что значительно меньше осложнений возникает при пероральном приеме АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой». При этом наилучший антиагрегационный эффект наблюдался при назначении малых доз АСК, независимо от коммерческого названия препарата.

Антиагрегантная терапия у больных с облитерирующим атеросклерозом представляется принципиально важной. Она должна входить в состав базисной терапии и проводиться пожизненно [17]. Данное положение справедливо как для больных, перенесших оперативное вмешательство, так и для пациентов, получающих только консервативную терапию.

Роль антиагрегантов у пациентов после перенесенной реваскуляризирующей операции заключается в снижении периферического сосудистого сопротивления вследствие уменьшения количества в микроциркуляторном русле тромбоцитарных агрегатов. Это способствует снижению риска тромбоза имплантата. Помимо этого, снижение активности тромбоцитов тормозит разрастание неинтимы в зоне сосудистых анастомозов либо стента, что, в свою очередь, предотвращает развитие рестеноза и реклюзии. Таким образом, снижается риск развития и ранних, и поздних осложнений реконструктивных сосудистых опе-

раций, что улучшает как ближайшие, так и отдаленные результаты хирургического лечения [18–20].

Что касается пациентов, получающих лишь консервативную терапию, то прием АСК способствует снижению темпов атерогенеза, стабилизации атеросклеротической бляшки, тем самым препятствуя тромбообразованию с развитием острой ишемии конечности, инфаркта или инсульта [21–23].

В многочисленных рекомендациях по терапии периферического атеросклероза превалирует мнение о необходимости пожизненного назначения антитромбоцитарной терапии [1, 24, 25]. Не рекомендуется применение непрямых антикоагулянтов в силу того, что их эффективность в профилактике тромботических осложнений ниже, чем у АСК, а риск развития геморрагических осложнений выше [26, 27].

Какие препараты необходимо применять для этих целей, зависит от их эффективности, количества побочных эффектов и возможных осложнений, а также стоимости лечения.

В настоящее время среди антитромбоцитарных препаратов довольно широкое распространение получили тиенопиридины. Механизм их антитромбоцитарного действия обусловлен селективным действием на рецепторы тромбоцитов к АДФ. К ним относятся препараты тиклопидин и клопидогрел [28–31]. Препараты необратимо ингибируют АДФ-индуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке (особенно в зоне атеросклеротической бляшки), нормализуют деформируемость эритроцитов, тормозят рост эндотелиальных клеток и уменьшают вязкость крови [32, 33]. Считается, что представители данной группы препаратов обладают более выраженной антиагрегантной активностью в сравнении с АСК и активно используются для терапии как периферического атеросклероза, так и атеросклероза церебральных и коронарных артерий [24, 30, 34–36]. Однако ограничивающим фактором может являться высокая стоимость данных препаратов, что не позволяет принимать их пожизненно. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано появление тромбоцитопении и лейкопении при длительном приеме блокаторов АДФ-рецепторов [10, 11], а также наличие резистентности как к АСК, так и к клопидогрелу [37].

Мы провели собственное исследование, в котором приняли участие 36 пациентов с облитерирующим атеросклерозом и различной тяжестью хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. У этих больных мы оценивали чувствительность к АСК и клопидогрелу. Нами было показано, что антитромбоцитарная эффективность АСК не отличалась от эффективности клопидогрела, что было подтверждено результатами тромбоэластограммы [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует сказать, что именно АСК, по международным и российским клиническим рекомендациям, является базовым препаратом для длительной или постоянной антитромботической терапии со степенью доказательности IA [39]. При этом следует подчеркнуть, что для этих целей используется именно монотерапия АСК, а двойная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) применя-

ется только в исключительных случаях, в частности после эндоваскулярной дилатации и стентирования артерий голени, и то на срок до 1 мес. [39].

Важно отметить, что значимая роль тромбоцитов в прогрессировании атеросклеротического процесса и развитии его осложнений диктует необходимость пожизненной антитромбоцитарной терапии у больных с хронической ишемией конечностей. С учетом данных об эффективности препаратов, экономического аспекта, необходимости пожизненной терапии наиболее обоснованным выглядит применение препаратов АСК в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой», в частности препарата Тромбо АСС® ввиду его наименьшего негативного влияния на слизистую ЖКТ.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Бауш Хелс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to LLC “Bausch Health” for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Усовершенствованные медицинские технологии. Под ред. В.С. Савельева. М., 2005.
2. Fowlers F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
3. Sobel M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):815S–843S. DOI: 10.1378/chest.08-0686.
4. Rejeski W.J., Tian L., Liao Y. et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28(1):65–72. DOI: 10.1097/01.HCR.0000311512.61967.6e.
5. Vrsalovic M., Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019 Feb 6. DOI: 10.2174/157016111766619020623051. [Epub ahead of print].
6. Zavgorodnyaya D., Knight T.B., Daley M.J., Teixeira P.G. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(4):269–276. DOI: 10.1093/ajhp/zxz315.
7. Barshes N.R., Grant C.L. Advances in the Management of Peripheral Artery Disease. *Curr Diab Rep*. 2019;19(7):36. DOI: 10.1007/s11892-019-1155-0.
8. Xiang Y., Wang J., Zhao J., Huang B. Regarding A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1620–1621. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.046.
9. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина; 2004.
10. Velescu A., Clara A., Peñafiel J. et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):357–363. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017.
11. Gronewold J., Bauer M., Lehmann N. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke*. 2014;45(9):2702–2709.
12. Баркаган З.С., Еремин Г.Ф. Тромборезистентность сосудистой стенки, атерогенез и гуморальные факторы тромборезистентности. *Терапевтический архив*. 1991;9:71–77.
13. Olinic D.M., Tataru D.A., Homorocean C. et al. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa*. 2018;47(2):99–108. DOI: 10.1024/0301-1526/a000676.
14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988.
15. Sansone R., Busch L., Langhoff R. Update ESC-Guideline 2017: Focus on PAD. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(20):1455–1459. DOI: 10.1055/a-0588-7317.
16. Терещенко С.Н., Джигани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*. 2008;11:5–8.
17. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1595–1606. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.027.
18. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *PMЖ*. 2009;9:570.

19. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2007;1:62–65.
20. Sigvant B., Hasvold P., Thuresson M. et al. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec 16;20:47487319893046. DOI: 10.1177/2047487319893046. [Epub ahead of print].
21. Akagi D., Hoshina K., Akai A., Yamamoto K. Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans Who Did Not Undergo Arterial Reconstruction. *Int Heart J.* 2018;59(5):1041–1046. DOI: 10.1536/ihj.17-592.
22. Biccard B.M., Sigamani A., Chan M.T.V. et al. Effect of aspirin in vascular surgery in patients from a randomized clinical trial (POISE-2). *Br J Surg.* 2018;105(12):1591–1597. DOI: 10.1002/bjs.10925.
23. Espinola-Klein C. Anti-Thrombotic Treatment of Patients with Peripheral Artery Disease (PAD). *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):1060–1064. DOI: 10.1055/a-0507-5565.
24. Ranke C., Creutzig A., Luska G. et al. Controlled trial of high- versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *Clin Investig.* 1994;72(9):673–680.
25. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
26. Beiswenger A.C., Jo A., Harth K. et al. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1922–1932.e6. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.047.
27. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):609S–626S.
28. Ye K.K., Armstrong E.J., López J.E. et al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(7):1308–1317. DOI: 10.1002/ccd.27453.
29. Ward R., Long C., Patel M.R., Jones W.S. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: A review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. *Clin Cardiol.* 2018;41(1):137–143. DOI: 10.1002/clc.22839.
30. Godier A., Fontana P., Motte S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(4):379–389. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.012.
31. Govsyeyev N., Nehler M.R., Hiatt W.R., Bonaca M.P. Tackling Elevated Risk in PAD: Focus on Antithrombotic and Lipid Therapy for PAD. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(3):13. DOI: 10.1007/s11886-020-1264-z.
32. Clavijo L.C., Al-Asady N., Dhillion A. et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(5 Pt A):516–520. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.10.013.
33. Goli R.R., Contractor M.M., Nathan A. et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):56. DOI: 10.1007/s11883-017-0698-2.
34. Kownator S. Antiplatelet therapy in patient undergoing angioplasty for peripheral artery disease. *Presse Med.* 2017;46(7–8 Pt 1):724–727. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.025.
35. Doly J.S., Lorian E., Desormais I. et al. Prevalence and prognosis of aspirin resistance in critical limb ischemia patients. *J Mal Vasc.* 2016;41(6):358–364. DOI: 10.1016/j.jmv.2016.08.004.
36. Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль: Ньюнс. Медицина; 2007.
37. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576–1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.
38. Кузнецов М.Р., Сергеева Н.А., Кошкин В.М. и др. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при периферическом атеросклерозе. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014;1:8–14.
39. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. 2019. (Электронный ресурс). URL: www.angiology.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения 14.03.2020).
6. Zavgorodnyaya D., Knight T.B., Daley M.J., Teixeira P.G. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(4):269–276. DOI: 10.1093/ajhp/zxz315.
7. Barshes N.R., Grant C.L. Advances in the Management of Peripheral Artery Disease. *Curr Diab Rep.* 2019;19(7):36. DOI: 10.1007/s11892-019-1155-0.
8. Xiang Y., Wang J., Zhao J., Huang B. Regarding A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1620–1621. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.046.
9. Pokrovsky A.V. Clinical angiology. M.: Medicine; 2004 (in Russ.).
10. Velescu A., Clara A., Peñafiel J. et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):357–363. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017.
11. Gronewold J., Bauer M., Lehmann N. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke.* 2014;45(9):2702–2709.
12. Barkagan Z.S., Eremin G.F. Thrombotic resistance of the vascular wall, atherogenesis, and humoral factors of thrombotic resistance. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991;9:71–77.
13. Olinic D.M., Tataru D.A. Homorodean C. et al. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa.* 2018;47(2):99–108. DOI: 10.1024/0301-1526/a000676.
14. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. M.: Medicine; 1988.
15. Sansone R., Busch L., Langhoff R. Update ESC-Guideline 2017: Focus on PAD. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(20):1455–1459. DOI: 10.1055/a-0588-7317.
16. Tereshchenko S.N., Giani N.A. Antithrombotic therapy as the basis for the prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. *Trudny patsiyent.* 2008;11:5–8.
17. Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1595–1606. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.027.
18. Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. Safety and pharmacoeconomic effectiveness of the use of various acetylsalicylic acid preparations in patients with coronary artery disease. *RMJ.* 2009;9:570 (in Russ.).
19. Kulikov A.Yu., Krysanov I.S. Pharmacoeconomic analysis of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease and a high risk of gastropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2007;1:62–65 (in Russ.).
20. Sigvant B., Hasvold P., Thuresson M. et al. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec 16;20:47487319893046. DOI: 10.1177/2047487319893046. [Epub ahead of print].
21. Akagi D., Hoshina K., Akai A., Yamamoto K. Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans Who Did Not Undergo Arterial Reconstruction. *Int Heart J.* 2018;59(5):1041–1046. DOI: 10.1536/ihj.17-592.
22. Biccard B.M., Sigamani A., Chan M.T.V. et al. Effect of aspirin in vascular surgery in patients from a randomized clinical trial (POISE-2). *Br J Surg.* 2018;105(12):1591–1597. DOI: 10.1002/bjs.10925.
23. Espinola-Klein C. Anti-Thrombotic Treatment of Patients with Peripheral Artery Disease (PAD). *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):1060–1064. DOI: 10.1055/a-0507-5565.
24. Ranke C., Creutzig A., Luska G. et al. Controlled trial of high- versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *Clin Investig.* 1994;72(9):673–680.
25. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.pub3.
26. Beiswenger A.C., Jo A., Harth K. et al. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1922–1932. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.047.
27. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):609S–626S.
28. Ye K.K., Armstrong E.J., López J.E. et al. Aspirin and clopidogrel high on-treatment platelet reactivity and genetic predictors in peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(7):1308–1317. DOI: 10.1002/ccd.27453.
29. Ward R., Long C., Patel M.R., Jones W.S. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: A review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. *Clin Cardiol.* 2018;41(1):137–143. DOI: 10.1002/clc.22839.
30. Godier A., Fontana P., Motte S. et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(4):379–389. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.012.
31. Govsyeyev N., Nehler M.R., Hiatt W.R., Bonaca M.P. Tackling Elevated Risk in PAD: Focus on Antithrombotic and Lipid Therapy for PAD. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(3):13. DOI: 10.1007/s11886-020-1264-z.
32. Clavijo L.C., Al-Asady N., Dhillion A. et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(5 Pt A):516–520. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.10.013.
33. Goli R.R., Contractor M.M., Nathan A. et al. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):56. DOI: 10.1007/s11883-017-0698-2.
34. Kownator S. Antiplatelet therapy in patient undergoing angioplasty for peripheral artery disease. *Presse Med.* 2017;46(7–8 Pt 1):724–727. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.025.

References

1. Advanced medical technology. Ed. V.S. Saveliev. M., 2005 (in Russ.).
2. Fowkers F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1329–1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
3. Sobel M., Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):815S–843S. DOI: 10.1378/chest.08-0686.
4. Rejeski W.J., Tian L., Liao Y. et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(1):65–72. DOI: 10.1097/01.HCR.0000311512.61967.6e.
5. Vrsalovic M., Aboyns V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019 Feb 6. DOI: 10.2174/15701611766619020623051. [Epub ahead of print].

35. Doly J.S., Lorian E., Desormais I. et al. Prevalence and prognosis of aspirin resistance in critical limb ischemia patients. *J Mal Vasc.* 2016;41(6):358–364. DOI: 10.1016/j.jmv.2016.08.004.
36. Kuznetsov M.R., Koshkin V.M., Karalkin A.V. Early reocclusions in patients with obliterating atherosclerosis. Yaroslavl: Nuance. M.: Medicine; 2007 (in Russ.).
37. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576–1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.
38. Kuznetsov M.R., Sergeeva N.A., Koshkin V.M. et al. Comparative evaluation of the antiplatelet efficacy of acetylsalicylic acid and clopidogrel in peripheral atherosclerosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2014;1:8–14 (in Russ.).
39. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. 2019. (Electronic resource). URL: www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (access date 14.03.2020).

Сведения об авторах:

^{1,2}Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, руководитель сосудистого центра, ORCID iD 0000-0001-6926-6809;

¹Богачев Вадим Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 2, ORCID iD 0000-0002-3940-0787;

³Сапелкин Сергей Викторович — д.м.н., старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, ORCID iD 0000-0003-3610-8382;

¹Косых Иван Валерьевич — к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 2, ORCID iD 0000-0002-6707-1562;

²Федоров Евгений Евгеньевич — к.м.н., сосудистый хирург хирургического отделения, ORCID iD 0000-0001-8140-6923;

⁴Атаян Андрей Александрович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины, ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана». 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2.

³ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Контактная информация: Кузнецов Максим Робертович, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 17.03.2020.

About the authors:

^{1,2}Maksim R. Kuznetsov — MD, PhD, professor of the Department of Faculty Surgery No. 1 of the Medical Faculty, Head of the Vascular Center, ORCID iD 0000-0001-6926-6809;

¹Vadim Yu. Bogachev — MD, PhD, professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, ORCID iD 0000-0002-3940-0787;

³Sergey V. Sapelkin — MD, PhD, senior researcher of the Department of Vascular Surgery, ORCID iD 0000-0003-3610-8382;

¹Ivan V. Kosykh — MD, PhD, assistant of the Department of Faculty Surgery No. 2, ORCID iD 0000-0002-6707-1562;

²Evgeniy E. Fedorov — MD, PhD, vascular surgeon of the Department of Surgery, ORCID iD 0000-0001-8140-6923;

⁴Andrey A. Atayan — MD, PhD, associate professor of the Department of Faculty Surgery on the Institute of Clinical Medicine, ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation

²N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29. 2, Hospital square, Moscow, Russian Federation.

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 111020, Russian Federation.

⁴Sechenov University. 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Maksim R. Kuznetsov, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 17.03.2020.

Преимущества использования гиалуроната натрия при суставной патологии мелких суставов у полиморбидных пациентов

Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Ю. Бледнова, С.В. Карташова, М.И. Бочарникова

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Авторами представлен обзор современных данных об особенностях развития и течения остеоартрита (ОА) у пациентов с коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия). Наличие коморбидных заболеваний создает трудности в выборе адекватной терапии ОА. Выполнен анализ современных рекомендаций по рациональному применению нефармакологических, фармакологических и хирургических методов лечения больных с различной локализацией ОА. Особое внимание уделено показаниям к применению и результатам исследования эффективности внутрисуставного применения препаратов гиалуроновой кислоты, а также преимуществам их сочетания с традиционной терапией. В статье описаны механизмы действия препаратов гиалуроната натрия, обсуждаются особенности их применения в клинической практике. Приведены результаты клинических и экспериментальных работ, подтверждающих рациональность применения 1% протеза синовиальной жидкости (Ферматрон®) для коррекции повреждений мелких суставов и связочного аппарата, в т. ч. дегенеративных поражений суставов первого пальца кисти (ризартроз) и болезни де Кервена. Данный обзор предназначен для врачей первичного звена здравоохранения. Представленная в обзоре информация поможет в осуществлении выбора адекватной терапии у пациентов с основными вариантами течения дегенеративно-дистрофических поражений суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидные состояния, ризартроз, болезнь де Кервена, препараты гиалуроновой кислоты, Ферматрон.
Для цитирования: Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Бледнова А.Ю. и др. Преимущества использования гиалуроната натрия при суставной патологии мелких суставов у полиморбидных пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):95–100. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100.

The advantages of sodium hyaluronate for small joint disorders in patients with comorbidities

L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova, A.Yu. Blednova, S.V. Kartashova, M.I. Bocharnikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

This paper summarizes current data on the development and course of osteoarthritis in patients with comorbidities (i.e., diabetes, cardiovascular disorders, arterial hypertension etc.). Adequate choice of osteoarthritis therapy in these patients is challenging. Current recommendations on rational non-pharmacological treatment, pharmacotherapy, and surgery in patients with osteoarthritis of various localization are discussed. The authors address the indications and study results on the efficacy of intraarticular administration of hyaluronic acid preparations as well as the advantages of their combination with traditional therapy. The mechanisms of action of sodium hyaluronate preparations and their use in clinical practice are described. Clinical and experimental studies which demonstrate the efficacy of Fermatron® 1% prosthetic synovial fluid for managing the injuries of small joints and ligaments including basal joint arthrosis (rhizarthrosis) and de Quervain's disease are reviewed. The paper targets primary healthcare providers. These data will contribute to the choice of adequate treatment for major variants of degenerative joint disorders.

Keywords: osteoarthritis, comorbidities, rhizarthrosis, de Quervain's Disease, hyaluronic acid preparations, Fermatron.

For citation: Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Blednova A.Yu. et al. The advantages of sodium hyaluronate for small joint disorders in patients with comorbidities. Russian Medical Review. 2020;4(2):95–100. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации на 2017 г. лица в возрасте старше трудоспособного составляют около 25% из общей численности населения, тогда как контингент моложе трудоспособного возраста — только 18,3% общей популяции [1]. Нарастание доли пожилых людей в популяции неизбежно сопровождается определенными

сложностями, связанными с организацией системы здравоохранения. Одна из ведущих проблем — агрегация возраст-ассоциированных заболеваний, среди которых дегенеративно-дистрофические поражения опорно-двигательного аппарата, в первую очередь остеоартрит (ОА), занимают одно из лидирующих мест. Следует отметить, что реальная частота распространенности ОА в 5 раз превышает данные официальной статистики [2].

ОА у пожилых пациентов ассоциирован с выраженным болевым синдромом, ограничением подвижности, снижением социального статуса, поздним обращением за медицинской помощью, а также ограниченными возможностями применения лекарственных препаратов вследствие наличия коморбидных заболеваний, что ведет к неудовлетворенности результатами терапии. Специалистами особое внимание уделяется наличию коморбидных хронических состояний (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение), часто встречающихся у людей с ОА, т. к. эти состояния оказывают значительное влияние на персистенцию и прогрессирование не только ОА тазобедренных и коленных суставов, но даже ОА мелких суставов кистей. Отмечено, что наличие или развитие сахарного диабета и/или сердечно-сосудистых заболеваний снижает вероятность симптоматического и функционального улучшения с позиции оценки клинических и рентгенологических данных на фоне стандартной терапии ОА [3]. Поэтому при принятии решения относительно тактики ведения пациентов с ОА (с применением как фармакологических, так и нефармакологических методов лечения) должны учитываться взаимосвязи ОА с распространенными сопутствующими заболеваниями, т. е. необходим мультидисциплинарный подход для окончательного заключения [4, 5].

Несмотря на то, что в литературе обсуждаются вопросы диагностики и лечения ОА многих суставов, включая плечевые, локтевые и суставы позвоночника, наиболее значимым в отношении потери трудоспособности и ухудшения качества жизни является ОА коленных, тазобедренных и мелких суставов кистей [6]. По данным эпидемиологических исследований, подтверждена ассоциация развития ОА с возрастом, низким уровнем образования и частым одновременным поражением нескольких суставных групп.

Учитывая выраженную распространенность ОА в популяции [7], следует отметить, что основная нагрузка при проведении диагностики и первичной маршрутизации этих пациентов ложится на врачей общей практики (участковых терапевтов). Это требует разработки доказательных унифицированных стратегий диагностики, дифференциации и применения доказанных методов терапии, доступных для массового использования, с необходимостью их регулярного обновления с учетом современных достижений в решении проблем ОА. В указанном аспекте значимы регулярно обновляемые рекомендации медицинских ассоциаций ревматологов и ортопедов из разных стран, содержащие обзоры современных международных баз данных и учитывающие особенности функционирования различных систем здравоохранения, что минимизирует ресурсные затраты и оптимизирует выбор наиболее адекватного подхода к терапии конкретных групп пациентов. Такие рекомендации предоставляют врачам общей практики критерии диагноза, дают четкое руководство к действию в ситуациях, требующих дополнительного экспертного консультирования с узкими специалистами. Рекомендации позволяют улучшить результаты лечения пациентов и сократить количество ненужных процедур [3, 8, 9].

К настоящему времени хорошо изучен патогенез ОА и проведено большое количество исследований с оценкой эффективности различных видов его лечения, однако до сих пор не удается устранить уже развившиеся повреждения компонентов сустава, поэтому целью терапии является снижение уровня болевых ощущений, замедление скорости суставных повреждений и сохранение функциональной активности суставов [10, 11].

На современном этапе ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, чем определяется фенотип болезни, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных тканей и мышц [8, 12, 13].

Рекомендации ведущих экспертов разных стран по курации пациентов с ОА тазобедренных, коленных и мелких суставов кистей включают немедикаментозные подходы, лекарственную терапию, показания к хирургической коррекции суставов и имеют незначительные отличия. Все документы, регламентирующие ведение пациентов с ОА, основываются в первую очередь на средствах, предназначенных для облегчения боли и коррекции утраченных функций сустава. Обращают внимание на обязательное участие пациента в совместном с врачом выборе оптимального варианта и срока лечения. Значимым считается коррекция избыточной массы тела, использование программ самоконтроля, выбор адекватной физической нагрузки, использование тростей, супинаторов, ортезов. Из медикаментозной терапии обсуждается применение анальгетической и противовоспалительной терапии с назначением в качестве ведущих средств нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических препаратов замедленного действия, включая их сочетание с препаратами гиалуроновой кислоты, в т. ч. при оперативных вмешательствах [14, 15].

В дополнение к клиническим рекомендациям многие сообщества врачей используют пошаговые алгоритмы, позволяющие в условиях ограниченного времени принимать оптимальные решения в отношении диагностики и лечения пациентов разного профиля, что приобретает особое значение в работе врачей первичного звена здравоохранения [9, 11, 16].

ОСТЕОАРТРОЗ МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Следует отметить недостаточное внимание к ОА мелких суставов кистей со стороны исследователей. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что терапия ОА кистей практически не разработана, а повторяет во многом рекомендации по лечению коленных и тазобедренных суставов. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований ОА кистей и оценки эффекта различных схем терапии [17, 18]. Существующие рекомендации различных обществ рассматривают ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей как разные заболевания, хотя большого различия в медикаментозном лечении в рекомендациях не отмечается. Между тем в современном обществе значительно увеличиваются нагрузки на суставы кистей, особенно суставы первого пальца. Функциональная возможность противопоставления первого пальца определяет уникальность кисти человека, но сложная биомеханика сустава, многообразие движений и значительные нагрузки часто приводят к дегенеративным процессам в суставах первого пальца. Они выявлены у 16–25% женщин и 6% мужчин старше 45 лет [19] и превышают популяционную частоту ОА других суставов (в отдельных популяциях поражения кистей отмечают в 22,4% случаев против 17,4%

и 16,5% случаев поражения коленных и тазобедренных суставов соответственно) [20].

Первый запястно-пястный (трапецио-пястный) сустав представляет собой сочленение, напоминающее седло, вследствие чего носит название седловидного. Своеобразная анатомия сустава позволяет выполнять движения в трех плоскостях со значительной амплитудой, включая различные виды хвата и удержание предметов между первым и трехфаланговыми пальцами. ОА первого запястно-пястного сустава чаще всего развивается вследствие дегенеративных изменений идиопатического или воспалительного генеза, однако причинами его появления могут служить посттравматические изменения после переломов, повышенная травматизация у лиц с дисплазией соединительной ткани, спортивные нагрузки и использование всех видов современных информационных устройств [19].

W.P. Cooney et al. (1977) установили, что кинематическая цепь первого луча повышает нагрузку на седловидный сустав в 4–5 раз по сравнению с фактической силой воздействия [20]. Этим же определяется и вовлеченность сухожилий и связочного аппарата в дегенеративные повреждения. В медицинской литературе используется специальный термин для обозначения остеоартроза первого запястно-пястного сустава — ризомелический артроз (*a. rhizomelica*, от греч. *rhiza* — «корень, начало, основание», *melos* — «часть тела, конечность»). Состояние седловидного сустава оценивается на основании клинических проявлений и рентгенологической картины, согласно которой выделяют 4 стадии заболевания [21]. Высокая функциональная нагрузка на сустав неизбежно приводит к прогрессированию заболевания, хотя имеются наблюдения, при которых ризартроз может клинически не проявляться до поздних стадий дегенеративных изменений [22].

Первые рекомендации по диагностике и лечению ОА суставов кистей предложены EULAR в 2006 г., в последующих версиях рекомендаций учтены пожелания хирургов-ортопедов и даже пациентов [6]. Особое внимание уделено эрозивному варианту ОА кистей, который ассоциирован с более агрессивным течением заболевания и выраженным болевым синдромом с нарушением функции сустава. Во всех рекомендациях указано в первую очередь на применение НПВП у пациентов с выраженным болевым синдромом и признаками воспаления. Однако у больных пожилого и старческого возраста на фоне полиморбидности применение такого вида терапии представляет большие трудности в отношении как группы НПВП (использование которых в определенных ситуациях вообще не представляется возможным), так и выбора пути введения препарата [23, 24].

Перспективным направлением в терапии ОА является применение протезов синовиальной жидкости. Идея использования препаратов гиалуроновой кислоты связана с попыткой коррекции нарушений качества синовиальной жидкости, которая оказывает трофическое влияние на все структуры сустава, включая суставной хрящ, а также обеспечивает эффект скольжения. В здоровом суставе гиалуроновая кислота является компонентом синовиальной жидкости и матрикса хряща и имеет молекулярную массу от 5 до 20 000 кДа (в среднем около 3000 кДа). При формировании дегенеративных изменений у пациентов с ОА отмечается нарушение качества синовиальной жидкости со снижением молекулярной массы эндогенной гиалуроновой кислоты [25], что может рассматриваться как один из механизмов прогрессирования внутрисуставной дегенерации. Доказатель-

ством этого могут быть исследования, которые показали положительное влияние экзогенно вводимой гиалуроновой кислоты в виде увеличения пролиферации хондроцитов и уменьшения их апоптоза, снижения активности интерлейкина-1 β через поверхностные рецепторы CD44 и блокады матричных металлопротеиназ. В экспериментальных исследованиях с положительным влиянием гиалуроновой кислоты на суставной хрящ со стимуляцией выработки гликозаминогликанов и на синовиальную оболочку использовали препараты гиалуроновой кислоты со средней молекулярной массой (800–1000 кДа) [26, 27]. Имеются данные о влиянии эндогенной гиалуроновой кислоты на выработку простагландина E₂, что может объяснять эффект уменьшения неоангиогенеза, стимуляции синтеза глюкозаминогликанов и замедления дегенерации субхондральной костной ткани [25, 28, 29].

Препараты гиалуроновой кислоты различаются по методу получения, молекулярной массе (низкая — 500 000–730 000 Да; средняя — 800 000–2 000 000 Да, высокая — более 7 000 000 Да), молекулярной структуре (линейная, сшитая или иная), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему, который используется для однократного введения (0,5–6,0 мл). Известны два метода получения гиалуроновой кислоты: физико-химический (экстрагирование гиалуроната из тканей животного сырья) и микробный (на основе бактерий-продуцентов). В течение многих лет традиционным источником гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения в силу доступности сырья были петушиные гребни, но экономически более выгодным стал метод микробного синтеза на основе бактериальных штаммов-продуцентов (метод бактериальной ферментации).

В клинических исследованиях показана эффективность препаратов гиалуроновой кислоты для снижения выраженности болевого синдрома при гонартрозе и коксартрозе, имевших в сравнении с внутрисуставным использованием глюкокортикостероидов более поздний, но длительный эффект с более низкой потребностью в применении НПВП (суммарно на протяжении 6 мес.). По данным ряда исследований, включая российское многоцентровое 12-месячное исследование, у больных первичным ОА коленных и тазобедренных суставов однократное или многократное введение гиалуроновой кислоты достоверно уменьшало боль, утреннюю скованность и улучшало функциональный статус на протяжении длительного наблюдения. Отмечено значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем всех показателей оценки боли и активности (ВАШ, WOMAC) [30–32].

Определенный интерес представляет использование 1% препарата гиалуроновой кислоты (Ферматрон®), молекулярный вес которого (1,1–2,2 млн Да) соответствует таковому в нормальной синовиальной жидкости. Гиалуронат натрия в составе препарата является биополимером, состоящим из повторяющихся дисахаридных звеньев D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина (длинноцепочечный полисахарид). Данный биополимер, синтезируемый бактерией *Streptococcus equi*, идентичен гиалуронату натрия, содержащемуся в преднаполненных шприцах по 2 мл (Hyaltech Ltd., Великобритания) [33]. Ферматрон® достаточно широко применяется в клинической практике для коррекции болевых симптомов и улучшения функциональной активности при ОА коленных, тазобедренных, плечевых, височно-ниж-

нечелюстных суставов [34]. Показано, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия является эффективным и безопасным методом в комплексном лечении коморбидных пациентов с ОА, позволяет уменьшить выраженность боли, снизить потребность в применении НПВП и увеличить сроки до проведения эндопротезирования [35]. Гиалуронат натрия в комбинации с традиционным лечением остеоартроза может применяться во всех возрастных группах, наилучший эффект от проводимой терапии отмечается при неоднократном повторении курсов с интервалами от 8 до 12 мес. Во всех исследованиях отмечена безопасность, хорошая переносимость и высокая эффективность гиалуроната натрия при ОА крупных суставов; указывается на усиление совместного симптоматического действия гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата. Применение комбинации данных лекарственных средств приводило к замедлению скорости прогрессирования ОА коленных суставов, что позволяет отнести их к структурно-модифицирующим препаратам. Среди протезов синовиальной жидкости препаратом выбора остается 1% препарат Ферматрон® [36–39]. Данный препарат восстанавливает вязкоэластичные и защитные свойства суставной жидкости, снижает воспалительные реакции, устраняет болевой синдром, увеличивает подвижность сустава, восстанавливает гомеостаз в хряще, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, показан при любой стадии остеоартроза и после артроскопических вмешательств, клинически достоверный результат отмечается после 4-й инъекции. Препарат вводится интраартикулярно, при необходимости повторных введений интервал между ними составляет 7 дней, отмечается длительный эффект и отсутствие побочных реакций. Единственное противопоказание к применению данного препарата — наличие инфекции в зоне введения. Гиалуронат натрия использовали и для коррекции ригидной деформации суставов большого пальца стопы, что может быть значимым у пациентов с сочетанием ОА и хронических форм подагрического артрита [40].

Возможности применения протезов синовиальной жидкости при ОА суставов кисти

Особый интерес представляет положительный российский и международный опыт применения протеза гиалуроновой кислоты при ОА суставов кистей. Многие авторы подтверждают, что препарат гиалуроновой кислоты при достаточно высокой эффективности вызывает значительно меньше побочных и нежелательных эффектов, чем локальное использование глюкокортикостероидов и НПВП, при несомненных преимуществах перед системным использованием указанных групп препаратов, особенно у лиц с коморбидными состояниями [41, 42]. В клинических наблюдениях продемонстрировано, что даже один курс из трех 1% внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия эффективен для снятия боли и улучшения функции у пациентов с ризартрозом. Сравнение с инъекционными формами кортикостероидов установило более быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект стероидной терапии, но длительность эффекта от внутрисуставного введения гиалуроната натрия достигала 6–12 мес., что, несомненно, имеет фармакологическое преимущество у пожилых пациентов [43, 44]. Показано, что добавление 1% гиалуроновой кислоты к инъекциям стероидов для лечения болезни де Кервена улучшает результат и снижает частоту рецидивов [45, 46].

Болезнь де Кервена (теносиновит, стенозирующий лигаментит, стенозирующий тендовагинит) — это заболевание кисти, проявляющееся резкой болью в области запястья при физической нагрузке. Заболевание возникает при сужении канала в лучезапястном суставе, в котором расположены сухожилия, разгибающие и отводящие большой палец, что повышает трение сухожилий, вызывает местное воспаление и выраженный болевой синдром. Повторное внутрисуставное или параартикулярное введение глюкокортикостероидов сопровождается развитием побочных реакций, использование производных гиалуроновой кислоты (изолированно или в сочетании с кортикостероидами) более безопасно [47]. Имеются данные о дополнительном положительном влиянии препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с остеолизом [31].

Наряду с перечисленными дополнительными положительными эффектами препаратов гиалуроновой кислоты на течение ОА и его клинические проявления следует отметить экономическую и биологическую перспективность применения интраартикулярного введения экзогенной гиалуроновой кислоты. Установлено, что применение этих препаратов не сопровождается дополнительными экономическими нагрузками на систему здравоохранения, улучшает качество жизни, уменьшает болевую симптоматику и увеличивает функциональную активность суставов при ОА различной локализации [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно российским и международным рекомендациям по ведению пациентов с ОА, необходим комплексный подход к терапии ОА любой локализации, включающий коррекцию имеющихся у пациента системных нарушений и выбор рациональных подходов к лечению суставной патологии с учетом комплекса показателей. Использование препаратов 1% гиалуроновой кислоты может проводиться и в режиме монотерапии, и в качестве комбинированных воздействий при дегенеративных поражениях как крупных, так и мелких суставов, что при достаточно высокой эффективности дает возможность снизить общую медикаментозную нагрузку, уменьшить необходимость применения потенциально опасных (особенно для пациентов старшей возрастной группы) препаратов.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «СИСТЕМА ПЛЮС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to SYSTEMA PLUS, Jsc. for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Россия в цифрах. 2018. Краткий статистический сборник. М.; 2018.
2. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
3. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. Практическая медицина. 2015;3–2(88):77–83.
4. Scherzer Z.A., Alvarez C., Renner J.B. et al. Effects of Comorbid Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus on Hand Osteoarthritis, Pain, and Functional State Transitions. J Rheumatol. 2020 Feb 15. pii: jrheum.191075. DOI: 10.3899/jrheum.191075.
5. Alvarez C., Cleveland R.J., Schwartz T.A. et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):12. DOI: 10.1186/s13075-020-2101-x.

6. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
7. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111.
8. Karateev A.E. Проблема скелетно-мышечной боли: что интересно практикующему доктору? Данные опроса 846 российских врачей. *Современная ревматология*. 2019;13(2):126–129.
9. Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(1):19–30. DOI: 10.1007/s40520-018-1077-8.
10. Kucharz E.J., Szántó S., Ivanova Goycheva M. et al. Endorsement by Central European experts of the revised ESCO algorithm for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(7):1117–1123. DOI: 10.1007/s00296-019-04332-6.
11. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М.; 2015.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline CG177: osteoarthritis: care and management in adults. 2014. (Electronic resource). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (access date 22.04.2020).
13. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;2:4–8.
14. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
15. OARS Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589.
16. Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Кудинский Д.М., Алексеева Л.И. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение. *Современная ревматология*. 2018;12(1):73–77.
17. Михалкевич Д.И. Ризартроз кисти. *Медицинский журнал*. 2017;(3):21–26.
18. Gay A.M., Cerlier A., Iniesta A., Legré R. Surgery for trapeziometacarpal osteoarthritis. *Hand Surg Rehabil*. 2016;35(4):238–249. DOI: 10.1016/j.hansur.2016.06.002.
19. Murphy N., Dasari B., Adams J. A review of osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint (TMJ). *Rheumatol Occup Therap*. 2009;24(1):8–11.
20. Cooney W.P., Chao E.Y. Biomechanical analysis of static forces in the thumb during hand function. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(1):27–36. DOI: 10.2106/00004623-197759010-00004.
21. Eaton R.G., Glickel S.Z. Trapeziometacarpal osteoarthritis. Staging as a rationale for treatment. *Hand Clin*. 1987;3(4):455–471.
22. Hattori Y., Doi K., Dormitorio B., Sakamoto S. Arthrodesis for primary osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint in elderly patients. *J Hand Surg*. 2016;41(7):753–759. DOI: 10.1016/j.jhbsa.2016.05.009.
23. Tenti S., Ferretti F., Gusinu R. et al. Impact of thumb osteoarthritis on pain, function, and quality of life: a comparative study between erosive and non-erosive hand osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb 22. DOI: 10.1007/s10067-020-04982-z. [Epub ahead of print].
24. Snyder E.A., Alvarez C., Golightly Y.M. et al. Incidence and progression of hand osteoarthritis in a large community-based cohort: the Johnston County Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(4):446–452. DOI: 10.1016/j.joca.2020.02.028. Epub 2020 Feb 19.
25. Sasaki A., Sasaki K., Kontinen Y.T. et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99–107. DOI: 10.1620/tjem.2004.99.
26. Julovi S.M., Yasuda T., Shimizu M. et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516–25. DOI: 10.1002/art.20004.
27. Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):140–149. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30.
28. Mongkhon J.M., Thach M., Shi Q. et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014;63(8):691–701. DOI: 10.1007/s00011014-0742-4.
29. Williams J. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):44–49. DOI: 10.1053/joca.2002.0864.
30. Leighton R., Akermark C., Therrien R. et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Jan;22(1):17–25. DOI: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
31. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз мышечков бедренной и большеберцовой костей как одна из причин болевого синдрома после артроскопии коленного сустава. *Opinion Leader. Ревмоортопедия*. 2018;5:75–78.
32. Королев А.В., Афанасьев А.П., Герасимов Д.О., Рязанцев М.С. Опыт лечения пациентов с острым травматическим латеральным вывихом надколенника. *Opinion Leader. Артроскопия и спортивная травматология*. 2019;5(23):70–72.
33. Fermatron.ru. (Electronic resource). URL: <https://fermatron.ru> (access date 13.04.2020).
34. Лизанец Ю.М., Богомазов А.М., Сухоруков Е.А. Пятилетний опыт применения препарата Ферматрон при лечении гонартроза. Опыт применения ферматрона. *Сборник статей*. М.; 2018.
35. Шестерня П.А., Юрин Д.В. Клинические аспекты применения гиалуроновой кислоты при патологии вращательной манжеты плеча. Опыт применения ферматрона. *Сборник статей*. М.; 2018.
36. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Влияние вискоэластики на потребность в эндопротезировании коленных суставов при остеоартрозе. *РМЖ*. 2017;25:1898–1904.
37. Долгова Е.А., Заигрова Н.К., Ракица Д.Р. Сравнительная оценка эффективности препаратов хондроитин сульфата и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Опыт применения ферматрона. *Сборник статей*. М.; 2018.
38. Кушнир В.А., Дорофеева Л.Н. Сравнительный анализ эффективности препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций при патологии вращательной манжеты плеча. Опыт применения ферматрона. *Сборник статей*. М.; 2018.
39. Кузнецов И.А., Салихов М.Р., Величко К.Е. Клиническая эффективность артроскопии в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов. Опыт применения ферматрона. *Сборник статей*. М.; 2018.
40. Привалов А.М. Тактика лечения тяжелой степени деформирующего артроза первого плюснефалангового сустава стопы. *Поликлиника*. 2019;3:60–62.
41. Papalia R., Diaz L.A., Torre G. et al. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid for Trapezio-Metacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4 Suppl 2):45–53.
42. Tenti S., Pascarelli A.N., Giannotti S. et al. Can Hybrid Hyaluronic Acid Represent a Valid Approach to Treat Rizoarthrosis? A Retrospective Comparative Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1). DOI: 10.1186/s12891-017-1809-5.
43. Fuchs S., Mönikes R., Wohlmeiner A., Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):82–88. Epub 2005 Oct 19.
44. Monfort J., Rotés-Sala D., Segalés N. et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):116–121. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.08.008. Epub 2014 Oct 11.
45. Orlandi D., Corazza A., Fabbro E. et al. Ultrasound-guided percutaneous injection to treat Quervain's disease using three different techniques: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*. 2015 May;25(5):1512–1519. DOI: 10.1007/s00330-014-3515-0. Epub 2014 Dec 3.
46. Новиков А.В., Щедрина М.А., Петров С.В. Болезнь де Кервена (этиология, патогенез, диагностика и лечение). Часть II. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2019;4:55–68. DOI: 10.17116/vto20190455.
47. Попов В.П., Корощенко С.А., Ларин М.А. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии. *РМЖ*. 2017;1:12–14.
48. Thomas T., Amouroux F., Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmacoeconomic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173683. DOI: 10.1371/journal.pone.0173683. eCollection 2017.
49. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной локальной инъекционной терапии остеоартрита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(1):23–28.

References

- Russia in numbers 2018. A brief statistical compilation. М.; 2018 (in Russ.).
- Galushko E.A., Nasonov E.L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2018;46(1):32–39. DOI: 10.18786 / 2072-0505-2018-46-1-32-39 (in Russ.).
- Alekseeva L.I. New approaches to the management of patients with osteoarthritis in real clinical practice. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;3–2(88):77–83 (in Russ.).
- Scherzer Z.A., Alvarez C., Renner J.B. et al. Effects of Comorbid Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus on Hand Osteoarthritis, Pain, and Functional State Transitions. *J Rheumatol*. 2020 Feb 15. pii: jrheum.191075. DOI: 10.3899/jrheum.191075.
- Alvarez C., Cleveland R.J., Schwartz T.A. et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):12. DOI: 10.1186/s13075-020-2101-x.
- Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
- Portyannikova O.O., Zwinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors for osteoarthritis in the population. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):105–111.
- Karateev A.E. Musculoskeletal pain problem: what is interesting for a practicing doctor? A survey of 846 Russian doctors. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2): 126–129 (in Russ.).
- Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(1):19–30. DOI: 10.1007/s40520-018-1077-8.
- Kucharz E.J., Szántó S., Ivanova Goycheva M. et al. Endorsement by Central European experts of the revised ESCO algorithm for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(7):1117–1123. DOI: 10.1007/s00296-019-04332-6.
- Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical recommendations of the consensus of experts of the Russian Federation. М.; 2015.
- National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline CG177: osteoarthritis: care and management in adults. 2014. (Electronic resource). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (access date 22.04.2020).
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Modern approaches to phenotyping of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;2:4–8 (in Russ.).

14. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
15. OARSJ Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589.
16. Balabanova R.M., Smirnov A.V., Kudinsky D.M., Alekseeva L.I. Osteoarthritis of the joints of the hand: diagnosis, pathogenesis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(1):73–77 (in Russ.).
17. Mikhailkevich D.I. Rhizarthrosis of the wrist. *Meditinskiy zhurnal*. 2017;3:21–26 (in Russ.).
18. Gay A.M., Cerlier A., Iniesta A., Legré R. Surgery for trapeziometacarpal osteoarthritis. *Hand Surg Rehabil*. 2016;35(4):238–249. DOI: 10.1016/j.hansur.2016.06.002.
19. Murphy N., Dasari B., Adams J. A review of osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint (TMJ). *Rheumatol Occup Therapy*. 2009;24(1):8–11.
20. Cooney W.P., Chao E.Y. Biomechanical analysis of static forces in the thumb during hand function. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(1):27–36. DOI: 10.2106/00004623-197759010-00004.
21. Eaton R.G., Glickel S.Z. Trapeziometacarpal osteoarthritis. Staging as a rationale for treatment. *Hand Clin*. 1987;3(4):455–471.
22. Hattori Y., Doi K., Dormitorio B., Sakamoto S. Arthrodesis for primary osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint in elderly patients. *J Hand Surg*. 2016;41(7):753–759. DOI: 10.1016/j.jhsa.2016.05.009.
23. Tenti S., Ferretti F., Gusinu R. et al. Impact of thumb osteoarthritis on pain, function, and quality of life: a comparative study between erosive and non-erosive hand osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb 22. DOI: 10.1007/s10067-020-04982-z. [Epub ahead of print].
24. Snyder E.A., Alvarez C., Golightly Y.M. et al. Incidence and progression of hand osteoarthritis in a large community-based cohort: the Johnston County Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(4):446–452. DOI: 10.1016/j.joca.2020.02.028. Epub 2020 Feb 19.
25. Sasaki A., Sasaki K., Kontinen Y.T. et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99–107. DOI: 10.1620/tjem.204.99.
26. Julovi S.M., Yasuda T., Shimizu M. et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516–525. DOI: 10.1002/art.20004.
27. Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):140–149. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30.
28. Mongkhol J.M., Thach M., Shi Q. et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014;63(8):691–701. DOI: 10.1007/s00011014-0742-4.
29. Williams J. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):44–49. DOI: 10.1053/joca.2002.0864.
30. Leighton R., Akermark C., Therrier R. et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(1):17–25. DOI: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
31. Torgashin A.N., Rodionova S.S. Osteonecrosis of the condyles of the femur and tibia as one of the causes of pain after arthroscopy of the knee joint. *Opinion Leader. Revmoortopediya*. 2018;5:75–78 (in Russ.).
32. Korolev A.V., Afanasyev A.P., Gerasimov D.O., Ryazantsev M.S., Experience in the treatment of patients with acute traumatic lateral dislocation of the patella. *Opinion Leader. Artroskopiya i sportivnaya travmatologiya*. 2019;5(23):70–72 (in Russ.).
33. Fermatron.ru (Electronic resource). URL: <https://fermatron.ru> (access date 13.04.2020) (in Russ.).
34. Lizanets Yu.M., Bogomazov A.M., Sukhorukov E.A. Five-year experience with the use of the drug Fermatron in the treatment of gonarthrosis. Experience with the use of a fermatron. *Digest of articles. M.; 2018* (in Russ.).
35. Gear P.A., Yurin D.V. Clinical aspects of the use of hyaluronic acid in the pathology of the rotational cuff of the shoulder Experience in the use of a fermatron. *Digest of articles. M.; 2018* (in Russ.).
36. Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. Effect of viscosupplementary therapy with sodium hyaluronate on the need for the knee replacement in osteoarthritis. *RMJ*. 2017;25:1898–1904 (in Russ.).
37. Dolgova E.A., Zaigrova N.K., Rakita D.R. Comparative evaluation of the effectiveness of chondroitin sulfate and hyaluronic acid preparations for osteoarthritis of the knee joints. The experience of using a fermatron. *Digest of articles. M.; 2018* (in Russ.).
38. Kushnir V.A., Dorofeeva L.N. Comparative analysis of the effectiveness of hyaluronic acid preparations for intra-articular injections in the treatment of pathology of the rotational cuff of the shoulder. The experience of using a fermatron. *Digest of articles. M.; 2018* (in Russ.).
39. Kuznetsov I.A., Salikhov M.R., Velichko K.E. Clinical efficacy of arthroscopy in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints Experience in the use of a fermatron. *Digest of articles. M.; 2018* (in Russ.).
40. Privalov A.M. Tactics for the treatment of severe deforming arthrosis of the first metatarsophalangeal foot joint. *Clinic*. 2019;3:60–62 (in Russ.).
41. Papalia R., Diaz L. A., Torre G. et al. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid for Trapezio-Metacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017.31;(4 Suppl 2):45–53.
42. Tenti S., Pascarelli A.N., Giannotti S. et al. Can Hybrid Hyaluronic Acid Represent a Valid Approach to Treat Rizoarthrosis? A Retrospective Comparative Study *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1). DOI: 10.1186/s12891-017-1809-5.
43. Fuchs S., Mönikes R., Wohlmeiner A., Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):82–88. Epub 2005 Oct 19.
44. Monfort J., Rotés-Sala D., Segalés N. et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):116–121. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.08.008. Epub 2014 Oct 11.
45. Orlandi D., Corazza A., Fabbro E. et al. Ultrasound-guided percutaneous injection to treat Quervain's disease using three different techniques: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*. 2015 May;25(5):1512–1159. DOI: 10.1007/s00330-014-3515-0. Epub 2014 Dec 3.
46. Novikov A.V., Shchedrina M.A., Petrov S.V. De Quervain's disease (etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment). Part II *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2019;(4):55–68. DOI: 10.17116/vto201904155 (in Russ.).
47. Popov V.P., Koroshchenko S.A., Larin M.A. The optimal use of hyaluronic acid preparations in articular pathology. *RMJ*. 2017;1:12–14 (in Russ.).
48. Thomas T., Amouroux F., Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmaco-economic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173683. DOI: 10.1371/journal.pone.0173683. eCollection 2017.
49. Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. The effectiveness of complex local injection therapy of osteoarthritis. *RMJ. Meditsinskoye obozreniye*. 2019;4(1):23–28 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Елисеева Людмила Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ORCID iD 0000-0002-5275-3261;

Ждмарова Ольга Ильинична — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID iD 0000-0002-5071-703X;

Бледнова Анна Юрьевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID iD 0000-0002-1840-8130;

Карташова Светлана Владимировна — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID iD 0000-0002-8383-5032;

Бочарникова Марина Ивановна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID 0000-0001-8999-6331.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Контактная информация: *Елисеева Людмила Николаевна, e-mail: yeliseyeva@mail.ru.*

Прозрачность финансовой деятельности: *авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 11.03.2020.*

About the authors:

Lyudmila N. Eliseeva — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, ORCID 0000-0002-5275-3261;

Olga I. Zhdamarova — MD, PhD, assistant of the Department of Faculty Therapy, ORCID 0000-0002-5071-703X;

Anna Yu. Blednova — MD, PhD, Associate Professor, associate professor of the Department of Faculty Therapy, ORCID 0000-0002-1840-8130;

Svetlana V. Kartashova — MD, postgraduate student of the Department of Faculty Therapy, ORCID 0000-0002-8383-5032;

Marina I. Bocharnikova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, ORCID 0000-0001-8999-6331.

Kuban State Medical University. 4, Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation.

Contact information: *Lyudmila N. Eliseeva, e-mail: yeliseyeva@mail.ru* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.03.2020.*

Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью

А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская, А.О. Мамонтов, М.А. Бережная

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление характерных особенностей нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) на фоне развития геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы: в исследование вошли 174 пациента с МКБ, которым проводились урологические оперативные вмешательства. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) была выполнена 41 пациенту (23,6±1,41%), перкутанная нефролитолапаксия — 40 (23,0±1,27%), перкутанная мини-нефролитолапаксия — 62 (35,6±1,03%), уретероскопия и контактная литотрипсия — 31 (17,8±1,23%). Консервативная терапия назначалась с учетом особенностей течения послеоперационного периода и согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группу составили 93 пациента, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано геморрагических осложнений, II группу составил 81 пациент с геморрагическими осложнениями различной степени тяжести. До и на 3-е сут после операции были исследованы следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, D-димер, международное нормализованное отношение, концентрация фибриногена в плазме, растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме, активность антитромбина III, количество тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная и АДФ-индуцированная, протеин С. Отбор образцов крови для определения вышеперечисленных показателей проводили в предоперационном периоде и на 3-е сут после операции.

Результаты исследования: при МКБ коагуляционное звено гемостаза характеризуется формированием хронической гиперкоагуляции, с отсутствием острой тромбинемии и умеренным повышением концентрации фибриногена. У пациентов II исследуемой группы также возрастала активность факторов протромбинового комплекса. В раннем послеоперационном периоде звено гемостаза представлено высоким уровнем тромбинемии в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции, фибриногемией и активностью факторов протромбинового комплекса.

Заключение: пациентам с прогнозируемым высоким риском развития геморрагических осложнений необходим индивидуальный подход к выбору тактики оперативного лечения и проведения терапии в послеоперационном периоде, направленной на достижение гемостатического эффекта.

Ключевые слова: уролитиаз, гемостаз, нефролитолапаксия, литотрипсия, послеоперационные осложнения, геморрагические осложнения.

Для цитирования: Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Мамонтов А.О., Бережная М.А. Особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):101–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-101-104.

Hemostasis defects in patients with urolithiasis

A.G. Berezhnoy, S.S. Dunaevskaya, A.O. Mamontov, M.A. Berezhnaya

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify typical defects of coagulation (as a component of hemostasis) in patients with urolithiasis who develop early postoperative hemorrhagic complications.

Patients and Methods: 174 patients with urolithiasis who underwent urological surgeries were enrolled in the study. Shock-wave lithotripsy was performed in 41 patients (23.6±1.41%), percutaneous nephrolitholapaxy in 40 patients (23.0±1.27%), percutaneous mini-nephrolitholapaxy in 62 patients (35.6±1.03%), and ureteroscopy lithotripsy in 31 patients (17.8±1.23%). Conservative treatment was prescribed considering postoperative specifics and according to clinical guidelines. Patients were subdivided in two groups. Group I included 93 patients without postoperative hemorrhagic complications. Group II included 81 patients with postoperative hemorrhagic complications of various severity. Before and 3 days after the surgery, the following parameters of hemostasis were measured: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), prothrombin index (PI), the level of D-dimer, international normalized ratio (INR), plasma level of fibrinogen, plasma level of soluble fibrin monomer complexes (SFMCs), antithrombin III activity, platelet count, spontaneous and ADP-induced platelet aggregation, and the level of protein C.

Results: in urolithiasis, hemostasis is characterized by chronic hypercoagulation and moderate increase in fibrinogen levels without acute thrombinemia. Additionally, in group II, the activity of prothrombin complex factors was elevated. High thrombinemia, signs of chronometric hypercoagulation, fibrinogenemia, and activity of prothrombin complex factors are typical for early postoperative period.

Conclusion: patients with high predictable risk of hemorrhagic complications require individual choice of surgical strategy and postoperative management to provide hemostatic efficacy.

Keywords: urolithiasis, hemostasis, nephrolitholapaxy, lithotripsy, postoperative complications, hemorrhagic complications.

For citation: Berezhnoy A.G., Dunaevskaya S.S., Mamontov A.O., Berezhnaya M.A. Hemostasis defects in patients with urolithiasis. Russian Medical Review. 2020;4(2):102–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-101-104.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) продолжает занимать лидирующее место в повседневной практике врача-уролога. Актуальность проблемы изучения МКБ обусловлена распространенностью заболевания и тем фактом, что оно чаще встречается у лиц в возрасте от 40 до 50 лет [1, 2].

Несмотря на стремительное развитие хирургических технологий лечения МКБ, частота послеоперационных осложнений по-прежнему высока и в зависимости от метода операции и подходов к оценке тяжести осложнений колеблется в пределах 10–25% [3, 4]. Наибольшую угрозу для жизни пациентов представляют геморрагические осложнения, возникающие при применении как перкутанных, так и дистанционных методов оперативного лечения. Развитие геморрагических осложнений проявляется в форме макрогематурии (4% случаев после дистанционной литотрипсии и литоэкстракции) или внутри- или околопочечной гематомы (1% случаев) [5–8]. После эндоскопических вмешательств гематурия по нефростоме или при самостоятельном мочеиспускании наблюдается в 2–4,8% случаев, в т. ч. 0,7–1,4% пациентов требуется переливание компонентов крови (IIIa — степень тяжести послеоперационных осложнений согласно усовершенствованной классификации Clavien — Dindo) [9, 10].

Целью работы является выявление характерных особенностей нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с МКБ на фоне развития геморрагических осложнений раннего послеоперационного периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 174 пациента с МКБ, которым проводили оперативные вмешательства в урологическом отделении ДКБ ОАО «РЖД» на ст. Красноярск в период с 2015 г. по 2018 г. Диагноз МКБ был установлен на основании клиничко-инструментальных данных. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) была выполнена 41 пациенту (23,6±1,41%), перкутанная нефролитолапаксия — 40 (23,0±1,27%), перкутанная мини-нефролитолапаксия — 62 (35,6±1,03%), уретероскопия и контактная литотрипсия — 31 (17,8±1,23%). Консервативная терапия назначалась с учетом особенностей течения послеоперационного периода и согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: I группу составили 93 пациента, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано геморрагических осложнений, II группу составил 81 пациент с геморрагическими осложнениями различной степени тяжести.

Были исследованы следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), D-димер, международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена в плазме, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме, активность антитромбина III, количество тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная и АДФ-индуцированная,

протеин С. Отбор образцов крови для определения вышеперечисленных показателей проводили в предоперационном периоде и на 3-е сут после операции.

Полученные данные обработаны статистически. Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро — Уилкса. Исследуемые величины не соответствовали нормальному распределению. При характере распределения, отличном от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей. Для выявления достоверных различий в группах применяли методы непараметрической статистики — критерии Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программ Statistica for Windows 6.0. и SPSS Statistics V. 17.0. Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов, страдающих МКБ, в нашем исследовании составлял от 19 до 82 лет, при этом медиана по возрасту составила 54 [37; 69] года. Оценивая показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов I группы, мы выявили снижение показателей РФМК — 3,0 [2,6; 3,4] мг / 100 мл и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов на агрегометре — 17,3 [15,7; 19,9]%, остальные исследуемые параметры находились в пределах средних контрольных значений. Таким образом, у пациентов I группы в предоперационном периоде присутствовали признаки хронометрической гиперкоагуляции, маркеры острой тромбинемии не были выявлены, активность факторов протромбинового комплекса была нормальной, конечный этап фибринообразования не был нарушен. Низкая первичная агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ свидетельствовала о наличии тромбоцитопатии, внутренний механизм активации фибринолиза не был нарушен.

Анализируя показатели пациентов II группы, мы зарегистрировали повышение АЧТВ до 42,7 [39,6; 44,1] с, ПВ — до 16,6 [14,3; 18,7] с, ТВ — до 22,8 [19,1; 24,7] с, ПТИ — до 113 [100,1; 124,3]%, уровня D-димера — до 737 [652,7; 798,3] нг/мл, фибриногена — до 5,1 [4,3; 6,5] г/л. Остальные параметры коагуляционного звена гемостаза находились в пределах средних контрольных значений. Гемостаз у пациентов II группы характеризовался хронической гиперкоагуляцией. Маркеры острой тромбинемии не были выявлены. Отмечено было повышение активности факторов протромбинового комплекса и концентрации фибриногена. Данные представлены в таблице 1.

На 3-е сут после операции у пациентов I группы регистрировалось наличие РФМК 4,0 [2,5; 4,7] мг / 100 мл, а также повышение активности факторов свертывания. В пределах референсных значений были следующие параметры системы гемостаза: D-димер, МНО, концентрация фибриногена, количество тромбоцитов, нормальная спонтанная и стимулированная агрегационная активность тром-

Таблица 1. Показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью в предоперационном периоде
Table 1. Preoperative coagulation parameters in patients with urolithiasis

Показатели Parameters	Референсные значения Reference values	I группа (n=93) Group I (n=93)	II группа (n=81) Group II (n=81)
АЧТВ, с / APPT, sec	28,0–34,0	24,2 [21,9; 26,4]	42,7 [39,6; 44,1]* **
ПВ, с / PT, sec	12,1	11,0 [9,5; 13,1]	16,6 [14,3; 18,7]* **
ТВ, с / TT, sec	9,0–14,0	15,8 [14,3; 17,8]*	22,8 [19,1; 24,7]* **
ПТИ, % / PI, %	80–100	71 [64,2; 78,7]*	113 [100,1; 124,3]**
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	≤250	150 [123,3; 174,8]*	737 [652,7; 798,3]* **
МНО / INR	2,0–3,0	1,23 [0,88; 1,29]*	1,02 [0,93; 1,17]*
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2,0–4,0	3,2 [2,8; 4,1]	5,1 [4,3; 6,5]* **
РФМК в плазме, мг / 100 мл / Plasma SFMCs, mg / 100 ml	≥3,5	3,0 [2,6; 3,4]	4,4 [3,3; 5,8]
Активность антитромбина III, % / Antithrombin III activity, %	80,0–120,0	83,1 [78,5; 85,3]	116,9 [101,1; 123,4]**
Тромбоциты, ×1000/мкл / Platelets, ×1000/μl	15,0–400,0	234,2 [212,8; 265,9]	353 [321,8; 377,9]**
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, спонтанная, % агрегации Spontaneous platelet aggregation, % of aggregation	0–2,0	0,2 [0,0; 0,3]	0,4 [0,1; 0,6]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, АДФ-индуцированная, % агрегации ADP-induced platelet aggregation, % of aggregation	34,0–57,0	17,3 [15,7; 19,9]*	42,4 [39,3; 45,9]**
Протеин С / Protein C	0,7–1,3	0,82 [0,62; 1,06]	1,05 [0,81; 1,14]

Примечание. p* – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группы; p** – достоверность различия между показателями I и II групп.

Note. p* – significance of differences between reference values and study group; p** – significance of differences between group I and group II.

Таблица 2. Показатели коагуляционного звена гемостаза у пациентов с мочекаменной болезнью на 3-е сут после операции
Table 2. Postoperative (day 3) coagulation parameters in patients with urolithiasis

Показатели Parameters	Референсные значения Reference values	I группа (n=93) Group I (n=93)	II группа (n=81) Group II (n=81)
АЧТВ, с / APPT, sec	28,0–34,0	28,4 [22,3; 31,2]	44,6 [37,1; 47,2]* **
ПВ, с / PT, sec	12,1	14,5 [11,9; 16,7]	17,3 [15,3; 19,8]**
ТВ, с / TT, sec	9,0–14,0	16,2 [13,1; 18,5]*	25,1 [21,3; 27,6]* **
ПТИ, % / PI, %	80–100	83 [67,3; 89,1]	117 [103,1; 128,4]* **
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	≤250	210 [175,1; 237,2]	865 [653,4; 954,4]* **
МНО / INR	2,0–3,0	2,12 [1,24; 2,46]	1,34 [0,97; 1,76]**
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2,0–4,0	2,6 [2,1; 3,8]	6,2 [4,4; 7,8]* **
РФМК в плазме, мг/100 мл / Plasma SFMCs, mg/100 ml	≥3,5	4,0 [2,5; 4,7]*	4,7 [3,1; 5,9]*
Активность антитромбина III, % / Antithrombin III activity, %	80,0–120,0	61,2 [52,3; 81,4]*	75,4 [62,1; 97,2]**
Тромбоциты, ×1000/мкл / Platelets, ×1000/μl	15,0–400,0	321,4 [256,4; 378,0]	368,7 [314,2; 386,2]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, спонтанная, % агрегации Spontaneous platelet aggregation, % of aggregation	0–2,0	0,5 [0,1; 0,8]	0,7 [0,3; 0,9]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре, АДФ-индуцированная, % агрегации ADP-induced platelet aggregation, % of aggregation	34,0–57,0	23,2 [18,7; 26,4]*	32,1 [25,6; 43,5]**
Протеин С / Protein C	0,7–1,3	0,76 [0,54; 0,97]	1,21 [0,94; 1,42]

Примечание: p* – достоверность различия между показателями контроля и исследуемой группы; p** – достоверность различия между показателями I и II групп.

Note: p* – significance of differences between reference values and study group; p** – significance of differences between group I and group II.

боцитов и активность физиологического антикоагулянта протеина С. Было определено статистически значимое (по сравнению с референсным значением) снижение активности антитромбина III – 61,2 [52,3; 81,4]%. При анализе коагуляционного звена гемостаза на 3-е сут после операции у пациентов II группы обращало на себя внимание наличие высокого уровня тромбинемии (РФМК 4,7 [3,1; 5,9] мг / 100 мл) в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции. Была повышена активность

факторов протромбинового комплекса: ПВ — до 17,3 [15,3; 19,8] с, ТВ — до 25,1 [21,3; 27,6] с, ПТИ — до 117 [103,1; 128,4]%, показатель МНО находился в пределах референсных значений. Фибриногенемия достигла значений 6,2 [4,4; 7,8] г/л. На фоне нормальных значений спонтанной агрегации тромбоцитов было зарегистрировано снижение агрегационной активности при стимуляции АДФ. Показатель протеина С был в пределах средних контрольных значений. Данные представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании было установлено, что при развитии МКБ коагуляционное звено гемостаза характеризуется формированием хронической гиперкоагуляции с отсутствием острой тромбинемии и умеренным повышением концентрации фибриногена. У пациентов II исследуемой группы также возрастает активность факторов протромбинового комплекса. В раннем послеоперационном периоде звено гемостаза представлено высоким уровнем тромбинемии в сочетании с признаками хронометрической гиперкоагуляции, фибриногемией и активностью факторов протромбинового комплекса. Отличительным для II исследуемой группы было увеличение концентрации маркера повышенного образования и распада тромбов. Таким образом, пациентам с прогнозируемым высоким риском развития геморрагических осложнений необходим индивидуальный подход к выбору тактики оперативного лечения и проведения терапии в послеоперационном периоде, направленной на достижение гемостатического эффекта.

Литература

1. Дзеранов Н.К., Лыков А.В. Амбулаторная дистанционная литотрипсия — за и против. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2011;34:74–75.
2. Капсаргин Ф.П., Юсенко Е.В., Зуева Л.Ф. и др. Применение метода ионной хромотографии в метафилактике мочекаменной болезни. Сибирское медицинское обозрение. 2015;2(92):41–46.
3. Малхасян В.А., Семенякин И.В., Иванов В.Ю. и др. Обзор осложнений перкутанной нефролитотомии и методов их лечения. Урология. 2018;4:147–153.
4. Хасигов А.В., Хажоков М.А., Белоусов И.И., Коган М.И. Дистанционная литотрипсия или перкутанная нефролитотомия крупных и коралловидных камней: технические особенности и осложнения. Уральский медицинский журнал. 2013;4(109):95–100.
5. Бережной А.Г., Дябкин Е.В., Капсаргин Ф.П., Залевский А.А. Топографо-анатомическое обоснование использования оперативного доступа к почке. Новости хирургии. 2012;20(4):75–80.

6. Жебентяев А.А. Консервативное лечение и дистанционная литотрипсия при лечении мочекаменной болезни. Вестник ВГМУ. 2007;6(3):5–12.
7. Журавлев В.Н., Данилов В.О., Баженов И.В. и др. Перкутанная нефролитотрипсия: алгоритм действий при выявлении кровотечения из почечных сосудов. Уральский медицинский журнал. 2016;1(134):10–13.
8. Россоловский А.Н., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б. и др. Динамическая оценка состояния почечной паренхимы у больных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней почек. Вестник урологии. 2014;2:3–14.
9. Дутов В.В. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее. РМЖ. 2014;29:2077.
10. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Румянцев А.А., Туманян В.Г. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении уролитиаза дистопированных почек. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;S2(7):245–248.

References

1. Dzeranov N.K., Lykov A.V. Ambulatory distance lithotripsy — pros and cons. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2011;34:74–75 (in Russ.).
2. Kapsargin F.P., Yusenko E.V., Zueva L.F. et al. The use of ion chromatography in the metaphylaxis of urolithiasis. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2015;2(92):41–46 (in Russ.).
3. Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Ivanov V.Yu. et al. A review of the complications of percutaneous nephrolithotomy and methods for their treatment. Urologiya. 2018;4:147–153 (in Russ.).
4. Khasigov A.V., Khazhokov M.A., Belousov I.I., Kogan M.I. Remote lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy of large and coral stones: technical features and complications. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2013;4(109):95–100 (in Russ.).
5. Bereznoy A.G., Dyabkin E.V., Kapsargin F.P., Zalevsky A.A. Topographic and anatomical rationale for the use of operative access to the kidney. Novosti khirurgii. 2012;20(4):75–80 (in Russ.).
6. Zhebentyev A.A. Conservative treatment and distance lithotripsy in the treatment of urolithiasis. Vestnik VGMU. 2007;6(3):5–12 (in Russ.).
7. Zhuravlev V.N., Danilov V.O., Bazhenov I.V. et al. Percutaneous nephrolithotripsy: an algorithm of actions in detecting bleeding from renal vessels. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2016;1(134):10–13 (in Russ.).
8. Rossolovsky A.N., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B. et al. Dynamic assessment of the state of the renal parenchyma in patients after distant shock wave lithotripsy of kidney stones. Vestnik urologii. 2014;2:3–14 (in Russ.).
9. Dutov V.V. Remote Shock Wave Lithotripsy: Back to the Future. RMJ. 2014;29:2077 (in Russ.).
10. Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Rumyantsev A.A., Tumanyan V.G. Remote shock wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis of dystopic kidneys. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;S2(7):245–248 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Бережной Александр Григорьевич — к.м.н., доцент кафедры урологии, андрологии и сексологии, Институт последипломного образования, ORCID iD 0000-0002-7487-8671;
Дунаевская Светлана Сергеевна — профессор, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ORCID iD 0000-0002-0817-9573;

Мамонтов Артем Олегович — ординатор кафедры урологии, андрологии и сексологии, Институт последипломного образования, ORCID iD 0000-0002-0500-5332;

Бережная Мария Александровна — студентка 3 курса лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-8427-4057.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Контактная информация: Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.02.2020.

About the authors:

Aleksandr G. Bereznoy — MD, PhD, associate professor of the Department of Urology, Andrology, and Sexology of the Institute of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-7487-8671;

Svetlana S. Dunaevskaya — MD, PhD, Professor, professor of Prof. M.I. Gul'man Department of General Surgery, ORCID iD 0000-0002-0817-9573;

Artem O. Mamontov — MD, resident of the Department of Urology, Andrology, and Sexology of the Institute of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-0500-5332;

Mariya A. Berezhnaya — Student of the 3rd course of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-8427-4057.

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.

Contact information: Svetlana S. Dunaevskaya, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.02.2020.

Рак мочевого пузыря: роль модифицируемых факторов риска

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) входит в число пяти самых распространенных видов злокачественных новообразований в мире, его лечение является одним из самых дорогостоящих ввиду высокой частоты рецидивов РМП. Курение сигарет и ионизирующая радиация являются хорошо известными факторами риска развития РМП. Однако роль модифицируемых факторов (особенности образа жизни, такие как диета и физическая активность) в развитии РМП изучена недостаточно. В данном обзоре авторами подробно рассмотрены результаты исследований, посвященных значению питьевого режима, питания, физической активности и курения в отношении заболеваемости РМП. Хотя первичная профилактическая борьба с курением и пропаганда здорового образа жизни проводятся на государственном уровне, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально высоких возможностях вторичной профилактики путем систематического включения в клиническую практику уролога рекомендаций по отказу от курения как компонента лечения РМП, имеющего прямое влияние на результаты лечения. Повышенное внимание к этому компоненту консультирования пациентов может принести пользу с точки зрения не только исходов лечения РМП, но и общего состояния здоровья пациента.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, факторы риска, диета, эпидемиология рака мочевого пузыря, физические упражнения.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. Рак мочевого пузыря: роль модифицируемых факторов риска. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):105–110. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-105-110.

Bladder cancer: the importance of modifiable risk factors

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov

Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the five most common cancer types worldwide and is also one of the most expensive cancers to be treated throughout the life due to its high recurrence rate. Smoking and ionizing radiation are well-established risk factors. However, the importance of modifiable lifestyle factors such as diet and physical activity is poorly understood. This paper reviews the studies on drinking regimen, nutritional factors, the types of physical activity, and smoking regarding bladder cancer prevalence. The fight against smoking and the promotion of healthy lifestyle are provided at Government level. Meanwhile, available data demonstrate potentially high effect of secondary prevention by including recommendations on smoking cessation in bladder cancer management strategy. These recommendations directly affect treatment results and outcomes. Increased focus on this element of counseling will benefit both bladder cancer treatment outcomes and general health.

Keywords: bladder cancer, risk factors, diet, epidemiology of bladder cancer, exercises.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Gafanov R.A. Bladder cancer: the importance of modifiable risk factors. Russian Medical Review. 2020;4(2):105–110. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-105-110.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) находится на 5-м месте по частоте среди злокачественных новообразований у мужчин во всем мире и на 11-м месте у лиц обоих полов [1]. Общемировой стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (на 100 000 человек/год) составляет 9,0 для мужчин и 2,2 для женщин [2], в Европейском союзе — 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин [3]. В Европе самый высокий стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости был зарегистрирован в Бельгии (31 у мужчин и 6,2 у женщин), а самый низкий — в Финляндии (18,1 у мужчин и 4,3 у женщин) [4].

Курение сигарет, ионизирующая радиация и ароматические амины — основные установленные факторы риска развития РМП. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические

углеводороды, которые выводятся почками [5]. Профессиональное воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов является вторым по значимости фактором риска развития РМП, на долю которого приходится около 10% всех случаев [6].

В статье мы рассмотрим исследования, посвященные значению ключевых факторов питания, физической активности и курения в отношении заболеваемости РМП, и обсудим их потенциальную роль в профилактике РМП.

ПИТАНИЕ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Правильное питание может уменьшить воздействие известных факторов развития РМП и/или блокировать канцерогенный процесс, впоследствии предотвращая или

задерживая развитие РМП. Говоря о правильном питании, следует иметь в виду в том числе и достаточное количество потребляемой жидкости, овощей и фруктов.

Считается, что потребление достаточного количества жидкости влияет на диурез и, соответственно, на частоту опорожнения мочевого пузыря, что приводит как к уменьшению концентрации канцерогенов в моче, так и к сокращению времени их воздействия на эпителий мочевого пузыря [7]. В рандомизированном исследовании с участием 65 курильщиков увеличение потребления воды в течение 50 дней значительно снижало потенциал мутагенности мочи [8]. Популяционные исследования, посвященные изучению связи объема потребления жидкости и риска развития РМП, показали противоречивые результаты. В исследовании D.S. Michaud et al. (1999) значительный объем потребления жидкости (>2531 мл/сут) был сопряжен с уменьшением риска развития РМП на 49% по сравнению с незначительным потреблением (<1290 мл/сут) (RR=0,51, 95% ДИ 0,32–0,80) [9]. Напротив, исследование, проведенное в США, показало увеличение на 41% риска развития РМП при значительном общем объеме потребления жидкости (≥ 2789 мл/сут) по сравнению с незначительным (<1696 мл/сут) [10]. По данным метаанализа Y. Vai et al. (2014), в который были включены данные результатов 17 исследований, не было выявлено ассоциаций между общим потреблением жидкости и риском развития РМП (общий OR=1,06, 95% ДИ 0,88–1,27), однако при анализе подгрупп выявили значимые обратные ассоциации между потреблением зеленого и черного чая и риском развития РМП [11]. В проведенных в западных странах исследованиях была выявлена обратная ассоциация между употреблением чая и риском развития РМП (RR=0,95, 95% ДИ 0,91–0,99), однако данные касаются только смешанного (черного и зеленого) чая, а не в чистом виде зеленого или черного [12]. Аналогичные противоречивые результаты в отношении риска развития РМП наблюдались также при потреблении кофе и молока [13, 14]. Многие факторы могут быть причиной таких несоответствий, и частота мочеиспускания (а не само поступление жидкости) может играть решающую роль в определении времени контакта канцерогена с эпителием мочевого пузыря. Многоцентровое исследование в Испании выявило обратную тенденцию между риском развития РМП и частотой ночных микций как у мужчин, так и у женщин, независимо от количества потребляемой жидкости [15]. Изучая потребление жидкости и частоту мочеиспускания, W. Zhang et al. (2010) установили, что субъекты, употреблявшие более 1500 мл жидкости в день и мочившиеся не менее 6 раз в день, имели значительное снижение риска развития РМП (OR=0,43, 95% ДИ 0,25–0,74) по сравнению с теми, кто выпивал менее 750 мл жидкости и мочился в сутки 3 раза или менее [16].

Овощи и фрукты содержат много микронутриентов и биологически активных веществ, которые могут блокировать или подавлять канцерогенез и, следовательно, уменьшать риск развития рака [17]. Одним из таких механизмов является модуляция ферментативной системы фазы I/II для изменения метаболизма канцерогенов и облегчения процессов детоксикации [17, 18]. Кроме того, было показано, что многие содержащиеся в овощах и фруктах вещества обладают противоопухолевой активностью. Они могут ингибировать пролиферацию и инвазию раковых клеток посредством нацеливания сигналь-

ных путей и воздействия на опухолевое микроокружение (снижение воспалительных реакций и ингибирование ангиогенеза) [17, 19, 20]. Таким образом, употребление богатых полезными веществами овощей и фруктов может не только служить профилактикой рака, но и обладать терапевтическим и лечебным потенциалом [19]. Метаанализ 27 исследований, опубликованных в августе 2014 г., показал дозозависимое снижение риска развития РМП с каждым приростом на 200 г/сут потребления овощей (RR=0,92, 95% ДИ 0,87–0,97) и фруктов (RR=0,91, 95% ДИ 0,83–0,99) [21, 22]. Значительные обратные ассоциации с риском развития РМП были также зарегистрированы в объединенных исследованиях для отдельных продуктов питания, таких как крестоцветные овощи [23] и цитрусовые [24]. Одним из важных факторов, которым часто пренебрегают в исследованиях, является способ приготовления пищи. Многие микроэлементы и фитохимические вещества чувствительны к теплу и могут быть разрушены или инактивированы в процессе приготовления пищи. При изучении влияния потребления сырых и вареных крестоцветных овощей на частоту развития РМП значительная обратная ассоциация наблюдалась при потреблении только сырых крестоцветных овощей, но не термически обработанных [25].

Хотя имеются исследования особенностей питания и риска развития РМП, но практически нет данных о пищевых факторах и раково-специфической выживаемости при РМП [26]. В крупном исследовании изучалась связь выживаемости при РМП с потреблением крестоцветных овощей. Наблюдалась сильная и значимая обратная связь между летальностью от РМП и потреблением брокколи, в частности потреблением сырой брокколи (≥ 1 против <1 порции в месяц; HR для общей летальности 0,57; 95% ДИ 0,39–0,83; HR для летальности от РМП 0,43; 95% ДИ 0,25–0,74) [27]. Этот вывод подтверждается данными исследования по применению изотиоцианатов (горчичные масла) — группы химически активных фитонутриентов, обнаруженных в основном в крестоцветных овощах, для профилактики РМП [18]. В 1980-х и 1990-х гг. было проведено несколько клинических испытаний специфических микронутриентов, таких как эртеринат (аналог витамина А), пиридоксин (витамин В₆) и мегадозная поливитаминная комбинация [28–31]. Во всех исследованиях сообщалось о существенной задержке или предотвращении рецидива с помощью этих добавок у пациентов с диагнозом мышечно-неинвазивного РМП (МНИРМП), хотя у этих микроэлементов также наблюдались серьезные побочные эффекты, что ограничивало их применение. С учетом высокой частоты рецидивов МНИРМП [32] результаты исследований с акцентом на прогноз РМП и связи с питанием могут оказать значительное влияние на исходы течения РМП.

Имеющиеся данные в современной литературе противоречивы и недостоверны. Для ответов на вопросы о связи пищевого поведения и профилактики и/или лечения РМП необходимы хорошо спланированные перспективные исследования.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Физическая активность может быть хорошей профилактикой развития РМП. К путям, которые могут не-

посредственно влиять на биологическую профилактику онкогенеза, относятся усиление иммунитета, уменьшение хронического воспаления и застоя в органах малого таза, усиление выведения и нейтрализации канцерогенов, усиление репарации ДНК, модифицированная клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз [33, 34]. Также была выдвинута гипотеза о том, что физическая активность может косвенно снизить риск развития РМП путем уменьшения массы тела и поддержания референсных значений индекса массы тела [35]. В двух недавно опубликованных исследованиях, одно из которых является метаанализом [36], а другое — объединенным анализом [37], сообщалось, что физическая активность позволяет существенно снизить риск развития РМП. Следует отметить, что систематический обзор литературы (6 проспективных и 2 ретроспективных исследования) о физической активности и ожирении не выявил ассоциаций низкой физической активности с риском развития РМП [38].

M. Keimling et al. (2014) провели метаанализ 15 исследований, опубликованных с января 1975 г. по ноябрь 2013 г., в которых участвовали почти 5,5 млн человек (27 784 случая РМП) [36]. Высокие и низкие уровни физической активности ассоциировались с 15% снижением риска развития РМП (RR=0,85, 95% ДИ 0,74–0,98). При рекреационной деятельности риск был снижен на 19% (RR=0,81, 95% ДИ 0,66–0,99), а при профессиональной деятельности — на 10% (RR=0,90, 95% ДИ 0,76–1,07). Как для умеренной (RR=0,85, 95% ДИ 0,75–0,98), так и для высокой активности (RR=0,80, 95% ДИ 0,64–1,00) снижение риска составило 15–20% соответственно. Увеличение продолжительности физической активности также указывало на снижение риска развития РМП.

S.C. Moore et al. (2016) выполнили объединенный анализ данных 12 проспективных когорт из США и Европы, включивших 1,44 млн человек, для изучения связи физической активности в свободное время с риском развития различных видов рака [37]. Физическая активность в свободное время была определена как деятельность, осуществляемая по усмотрению человека, которая улучшает или поддерживает физическую форму или здоровье. Всего было зарегистрировано 9073 случая РМП. Высокий уровень физической активности в свободное время по сравнению с низким уровнем (критерии основывались на широком спектре показателей) был связан с умеренным снижением риска развития РМП на 13% (OR=0,87; 95% ДИ 0,82–0,92; P для гетерогенности = 0,84). Ассоциация изменилась очень незначительно после корректировки по индексу массы тела (ИМТ) (OR=0,88; 95% ДИ 0,83–0,94). Наконец, были изучены ассоциации у курящих, бывших курильщиков и никогда не куривших, и результаты были очень похожи в 3 группах (P для модификации эффекта > 0,99).

В недавно проведенном исследовании изучено влияние физической активности на прогноз РМП или выживаемость пациента [39]. Это крупное исследование, в котором использовались данные 222 163 человек (83 случая смерти от РМП), полученные в результате Национального обследования состояния здоровья (National Health Interview Survey, NHIS), показало, что любая физическая активность (легкая, умеренная или высокая ≥ 10 мин) связана с уменьшением риска смерти на 47% по сравнению с отсутствием регулярных упражнений. Результаты были основаны на многомерной модели, корректирующей ИМТ и курение.

Будущие проспективные популяционные исследования, в которых будут анализироваться данные выживших больных, должны включать изучение конкретного типа, продолжительности, частоты, интенсивности и сроков физической активности и связи с РМП, а также сбор более детальных данных о физической активности с помощью стандартизированных инструментов измерения ее уровней.

КУРЕНИЕ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Курение табака уже давно признано едва ли не единственным наиболее важным поведенческим фактором риска, связанным с развитием РМП, и почти половина всех случаев РМП выявляется у хронических курильщиков [40].

Исследования и метаанализы, проведенные в начале 2000-х гг., демонстрируют повышенный риск развития РМП у тех, кто курит табак, по сравнению с теми, кто его не курит. Эти исследования показывают более чем трехкратное увеличение риска у курящих и приблизительно двукратное увеличение риска у бывших курильщиков [41]. Курение важнее и весомее, чем любой другой известный фактор риска развития РМП. Эти выводы были подтверждены в ходе метаанализа 89 исследований за последние 50 лет, проведенного в 2016 г. [42]. Риск развития РМП также был связан дозозависимым образом с количеством выкуриваемых сигарет, причем пик риска приходился на 15 выкуриваемых сигарет в день. Интересно, что курение более 15 сигарет в день не давало значительно большего общего риска (возможен скрытый феномен насыщения).

Хотя распространенность табакокурения в мире снижается, скорректированный по возрасту уровень заболеваемости РМП остается относительно стабильным [43]. Исследование 2011 г. в когорте NIH-AARP продемонстрировало повышенный риск развития РМП у курящих по сравнению с более ранними проспективными исследованиями в 1960–1980-х гг. Это свидетельствует об увеличении интенсивности ассоциации с течением времени. Авторы предполагают, что химический состав современных сигарет может усиливать канцерогенность [44]. Состав сигарет изменился с 1950-х гг., теперь они содержат меньше никотина и смолы, но более высокие концентрации нитратов и побочных производных N-нитрозамина, являющихся канцерогенами [45].

РМП исторически был более распространен у мужчин по сравнению с женщинами — в соотношении почти 3:1. Ранние исследования, особенно в 1970–1990-е гг., связывают этот факт с известной дисперсией распространенности курения. Более поздние исследования, проведенные в популяциях с сопоставимой гендерной распространенностью курения, показывают сходство в распространенности рака. Эти данные свидетельствуют о том, что мужчины и женщины имеют одинаковый риск вследствие курения в одинаковых количествах. Однако проведенный в 2009 г. метаанализ показал, что курение табака лишь частично объясняет избыток мужчин среди пациентов с РМП. Объяснения этого различия нет, но теории предполагают более сильные профессиональные влияния, а также биогенетическую восприимчивость [46].

Необходимо отметить, что уровень осведомленности медицинских работников об РМП как о заболевании, связанном с табакокурением, значительно ниже по сравнению с таковым, касающимся других заболеваний, связанных с курением. В опросе 535 урологических пациентов 94% признали связь курения и рака легких, но только четверть этих пациентов понимали связь между курением и РМП [47].

Кроме того, курение влияет на прогноз РМП. Нынешние и бывшие курильщики с диагнозом МНИРМП демонстрируют более высокие показатели рецидива и прогрессирования, чем никогда не курившие, возможно, из-за общего кумулятивного воздействия табака [48–50], и в 4 и 3 раза соответственно чаще умирают от РМП, чем никогда не курившие [39]. У курильщиков существенно выше показатели осложнений, связанных с лечением, а также в 1,4 раза повышен риск специфической смертности от РМП [51].

Медицинские работники, в частности урологи, могут играть ключевую роль в проведении вторичной профилактики РМП посредством консультирования по вопросам отказа от курения. Исключительно высокие показатели прекращения курения (до 96%), наблюдаемые среди пациентов с диагнозами рака легких или ротоглотки [52–59], говорят об успехе работы в этом направлении. Одно популяционное исследование показало, что курильщики с диагностированным РМП примерно в 5 раз чаще бросают курить, чем люди из общей популяции. В качестве наиболее распространенных причин прекращения курения бросившие пагубную привычку пациенты называли диагноз РМП и рекомендации своего уролога [48, 60, 61]. Отечественные урологи недостаточно занимаются консультированием по вопросам отказа от курения, причем большинство практикующих врачей никогда не обращают внимания пациентов на эту проблему, а почти 40% убеждены, что это не повлияет на течение заболевания или не изменит результаты лечения [62]. В исследовании М.А. Вjurlin было продемонстрировано, что лишь 5% активных курильщиков, у которых диагностировали РМП, получили от врача рекомендации по отказу от курения во время первого визита, несмотря на то, что всего лишь 5 мин потраченного доктором времени на объяснение важности и значимости этого шага могут увеличить вероятность отказа от сигарет в 4 раза [63]. Повышенное внимание к этому компоненту консультирования пациентов может принести пользу с точки зрения не только исходов лечения РМП, но и общего состояния здоровья.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ

Для изучения этиологических факторов РМП в 2014 г. при финансовой поддержке Национального института рака (National Cancer Institute) США было начато проспективное когортное исследование пациентов с впервые выявленным МНИРМП (The Bladder Cancer Epidemiology, Wellness, and Lifestyle Study, Be-Well Study). Основная цель исследования состояла в изучении роли питания, образа жизни и генетических факторов в лечении РМП и его исходах. В исследовании участвовали пациенты организации Kaiser Permanente, одно

из подразделений которой находится в Калифорнии. Набор пациентов был начат в 2015 г. На 2018 г. прошел интервью для включения в исследование 1281 пациент. Проспективные данные собираются после постановки диагноза при проведении анкетирования по вопросам образа жизни и питания; в ходе исследования также оценивают частоту рецидивов, прогрессирование заболевания и выживаемость. У пациентов также отбирают образцы крови, мочи и слюны для проведения генотипирования и обнаружения биомаркеров. Ожидается, что исследование Be-Well станет одним из крупнейших и наиболее полных проспективных исследований пациентов с РМП, а его результаты помогут ответить на вопросы, связанные с прогнозом, качеством жизни и наблюдением за пациентами с РМП ранней стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциально модифицируемые факторы риска, включающие диету, низкую физическую активность и курение, связаны с канцерогенезом РМП [64]. Результаты продолжающегося изучения данных выживших больных РМП могут послужить основой для будущих исследований в этой области. Пилотное исследование показало, что телефонное или Skype-консультирование по вопросам питания способно увеличить общее потребление овощей пациентами с РМП, что указывает на целесообразность применения программ питания в катамнезе среди пациентов с РМП [65]. Наконец, хотя первичная профилактическая борьба с курением и пропаганда здорового образа жизни осуществляются на государственном уровне, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально высоких возможностях вторичной профилактики путем выдачи урологом рекомендаций пациентам по отказу от курения как компоненту лечения РМП, имеющему прямое влияние на результаты лечения. В заключение следует отметить, что популяционные обсервационные исследования РМП расширяются, что должно способствовать получению дополнительных знаний о том, как пациенты с РМП должны изменить свой образ жизни для обеспечения наилучших возможных результатов лечения.

Литература/References

1. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. (Electronic resource). URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Primary-Urethral-Carcinoma-Guidelines-2018V2.pdf> (access date 24.03.2020).
2. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447–461. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
3. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. (Electronic resource). URL: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (access date 24.03.2020).
4. Chavan S., Bray F., Lortet-Tieulent J. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014;66(1):59–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.001.
5. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737–745. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.
6. Colt J.S., Friesen M.C., Stewart P.A. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med.* 2014;71(10):667–674. DOI: 10.1136/oemed-2013-102056.
7. Braver D.J., Modan M., Chetrit A. et al. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(3):437–440.

8. Buendia Jimenez I., Richardot P., Picard P. et al. Effect of Increased Water Intake on Urinary DNA Adduct Levels and Mutagenicity in Smokers: A Randomized Study. *Disease markers*. 2015;2015:478150. DOI: 10.1155/2015/478150.
9. Michaud D.S., Spiegelman D., Clinton S.K. et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18):1390–1397. DOI: 10.1056/nejm199905063401803.
10. Wang J., Wu X., Kamat A. et al. Fluid intake, genetic variants of UDP-glucuronosyltransferases, and bladder cancer risk. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2372–2380. DOI: 10.1038/bjc.2013.190.
11. Bai Y., Yuan H., Li J. et al. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:223. DOI: 10.1186/1477-7819-12-223.
12. Zhang Y.F., Xu Q., Lu J. et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(4):353–362. DOI: 10.1097/cej.0000000000000094.
13. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk — a review of scientific data. *Roczniki Panstwowe Zakladu Higieny*. 2015;66(4):293–298.
14. Mao Q.Q., Dai Y., Lin Y.W. et al. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutrition and cancer*. 2011;63(8):1263–1271. DOI: 10.1080/01635581.2011.614716.
15. Silverman D.T., Alguacil J., Rothman N. et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer*. 2008;123(7):1644–1648. DOI: 10.1002/ijc.23572.
16. Zhang W., Xiang Y.B., Fang R.R. et al. Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2010;31(10):1120–1124.
17. Surh Y.J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):768–780. DOI: 10.1038/nrc1189.
18. Tang L., Zhang Y. Isothiocyanates in the chemoprevention of bladder cancer. *Current drug metabolism*. 2004;5(2):193–201.
19. Beliveau R., Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007;53(11):1905–1911.
20. Dorai T., Aggarwal B.B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2004;215(2):129–140. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.07.013.
21. Liu H., Wang X.C., Hu G.H. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(6):508–516. DOI: 10.1097/cej.0000000000000119.
22. Xu C., Zeng X.T., Liu T.Z. et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. 2015;94(17):e759. DOI: 10.1097/md.0000000000000759.
23. Liu B., Mao Q., Lin Y. et al. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World journal of urology*. 2013;31(1):127–133. DOI: 10.1007/s00345-012-0850-0.
24. Liang S., Lv G., Chen W. et al. Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *International journal of food sciences and nutrition*. 2014;65(7):893–898. DOI: 10.3109/09637486.2014.917151.
25. Tang L., Zirpoli G.R., Guru K. et al. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):938–944.
26. Blanchard C.M., Courneya K.S., Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2198–2204. DOI: 10.1200/jco.2007.14.6217.
27. Tang L., Zirpoli G.R., Guru K. et al. Intake of cruciferous vegetables modifies bladder cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1806–1811. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-10-0008.
28. Alftan O., Tarkkanen J., Grohn P. et al. Tigason (etretinate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double-blind clinical trial. *European urology*. 1983;9(1):6–9.
29. Studer U.E., Jenzer S., Biedermann C. et al. Adjuvant treatment with a vitamin A analogue (etretinate) after transurethral resection of superficial bladder tumors. Final analysis of a prospective, randomized multicenter trial in Switzerland. *European urology*. 1995;28(4):284–290.
30. Byar D., Blackard C. Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology*. 1977;10(6):556–561.
31. Lamm D.L., Riggs D.R., Shriver J.S. et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *The Journal of urology*. 1994;151(1):21–26.
32. Josephson D.Y., Pasin E., Stein J.P. Superficial bladder cancer: part 1. Update on etiology, classification and natural history. Expert review of anticancer therapy. 2006;6(12):1723–1734.
33. Rogers C.J., Colbert L.H., Greiner J.W. et al. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. *Sports Med*. 2008;38(4):271–296. DOI: 3842.
34. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*. 2010;46(14):2593–2604. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.028.
35. Koebnick C., Michaud D., Moore S.C. et al. Body Mass Index, Physical Activity, and Bladder Cancer in a Large Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(5):1214–1221. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-08-0026.
36. Keimling M., Behrens G., Schmid D. et al. Pe. *British Journal of Cancer*. 2014;110(7):1862–1870. DOI: 10.1038/bjc.2014.77.
37. Moore S.C., Lee I.M., Weiderpass E. et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(6):816. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1548.
38. Noguchi J.L., Liss M.A., Parsons J.K. Obesity, Physical Activity and Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16(10):74. DOI: 10.1007/s11934-015-0546-2.
39. Liss M.A., White M., Natarajan L., Parsons J.K. Exercise Decreases and Smoking Increases Bladder Cancer Mortality. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):391–395. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.006.
40. Silverman D.T., Devesa S.S., Moore L.E., Rothman N. Bladder Cancer. In: Schottenfeld D., Fraumeni J.F., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd. Oxford University Press, Oxford; New York: 2006:1101–1127.
41. Zeegers M.P., Tan F.E., Dorant E., van Den Brandt P.A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89(3):630–639.
42. Van Osch F.H., Jochems S.H., van Schooten F.J. et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):857–870. DOI: 10.1093/ije/dyw044.
43. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European urology*. 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.euro.2016.06.010.
44. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737–745. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.
45. Hoffmann D., Hoffmann I., El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(7):767–790.
46. Hemelt M., Yamamoto H., Cheng K.K., Zeegers M.P. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. 2009;124(2):412–419. DOI: 10.1002/ijc.23856.
47. Bjurlin M.A., Cohn M.R., Freeman V.L. et al. Ethnicity and smoking status are associated with awareness of smoking related genitourinary diseases. *The Journal of urology*. 2012;188(3):724–728. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.110.
48. Fleshner N., Garland J., Moadel A. et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1999;86(11):2337–2345.
49. Li H.M., Azhati B., Rexiati M. et al. Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):69–76. DOI: 10.1007/s11255-016-1441-6.
50. Lammers R.J., Witjes W.P., Hendricksen K. et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2011;60(4):713–720. DOI: 10.1016/j.euro.2011.07.010.
51. Sosnowski R., Przewozniak K. The role of the urologist in smoking cessation: why is it important? *Urol Oncol*. 2015;33(1):30–39. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.07.011.
52. Evangelista L.S., Sarna L., Brecht M.L. et al. Health perceptions and risk behaviors of lung cancer survivors. *Heart Lung*. 2003;32(2):131–139. DOI: 10.1067/mhl.2003.12.
53. Duffy S.A., Terrell J.E., Valenstein M. et al. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(3):140–147.
54. Allison P.J. Factors associated with smoking and alcohol consumption following treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2001;37(6):513–520.
55. Gritz E.R., Schacherer C., Koehly L. et al. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1999;21(5):420–427.
56. Vander Ark W., DiNardo L.J., Oliver D.S. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1997;107(7):888–892.
57. Dresler C.M., Bailey M., Roper C.R. et al. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest*. 1996;110(5):1199–1202.
58. Ostroff J.S., Jacobsen P.B., Moadel A.B. et al. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. *Cancer*. 1995;75(2):569–576.
59. Gritz E.R., Nisenbaum R., Elashoff R.E., Holmes E.C. Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control*. 1991;2(2):105–112.
60. Bassett J.C., Gore J.L., Chi A.C. et al. Impact of a bladder cancer diagnosis on smoking behavior. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1871–1878. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.6518.
61. Chen C.H., Shun C.T., Huang K.H. et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007;100(2):281–286. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x. discussion 286.
62. Bjurlin M.A., Goble S.M., Hollowell C.M. Smoking cessation assistance for patients with bladder cancer: a national survey of American urologists. *The Journal of urology*. 2010;184(5):1901–1906. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.140.
63. Bjurlin M.A., Cohn M.R., Kim D.Y. et al. Brief smoking cessation intervention: a prospective trial in the urology setting. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1843–1849. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.075.

64. Al-Zalabani A.H., Stewart K.F., Wesselius A. et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811–851. DOI: 10.1007/s10654-016-0138-6.

65. Parsons J.K., Pierce J.P., Natarajan L. et al. A randomized pilot trial of dietary modification for the chemoprevention of noninvasive bladder cancer: the dietary intervention in bladder cancer study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(9):971–978. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0050.

Сведения об авторах:

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Павлов Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Дзидзария Александр Гудисович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, ORCID iD 0000-0001-5789-375X; Гафанов Рустем Айратович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Россия, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Контактная информация: Гафанов Рустем Айратович, e-mail: docgra@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.01.2020.

About the authors:

Vladimir A. Solodkiy — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Andrey Yu. Pavlov — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific & Medical Work, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Aleksandr G. Dzidzariya — MD, PhD, Head of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Rustem A. Gafanov — MD, PhD, senior researcher of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology. 86, Profsovnaya str., Moscow, 117837, Russian Federation.

Contact information: Rustem A. Gafanov, e-mail: docgra@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 13.01.2020.

Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, Р.А. Узденов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Уротелиальный рак (переходноклеточный рак) является наиболее распространенным гистологическим типом злокачественных новообразований верхних и нижних мочевых путей. В настоящее время химиотерапия на основе платины является стандартным методом лечения метастатического рака мочевого пузыря (РМП) и предпочтительным вариантом лечения в периоперационном (неоадъювантном и/или адъювантном) периоде при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Кроме того, применяется внутривезикулярная иммунотерапия (БЦЖ-вакцина) в качестве адъювантного терапевтического варианта при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря после трансуретральной резекции для предотвращения рецидива и прогрессирования заболевания. В последние годы все чаще стала применяться системная иммунотерапия, направленная на ингибирование иммунных контрольных точек. Запрограммированный рецептор клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1) являются важными негативными регуляторами иммунной активности, предотвращающими разрушение нормальных тканей и развитие аутоиммунных реакций. На сегодняшний день 5 ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) или PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб), одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США для использования в 1-й и 2-й линии лечения метастатического РМП (мРМП). В обзоре рассмотрены данные клинических исследований ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении локализованного РМП и мРМП.

Ключевые слова: уротелиальный рак, иммунотерапия, ингибиторы иммунных точек, PD-1, ниволумаб, пембролизумаб, PD-L1, дурвалумаб, авелумаб.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г. и др. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении рака мочевого пузыря. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):111–117. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-111-117.

Immune checkpoint inhibitors for bladder cancer treatment

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov, R.A. Uzdenov

Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Urothelial carcinoma (also known as transitional cell carcinoma) is the most common histological type of malignant tumors of the upper and lower urinary tract. Platinum-based chemo-therapy is currently the standard treatment for metastatic bladder cancer and the preferred peri-operative (neoadjuvant and/or adjuvant) treatment for muscle invasive bladder cancer. In addition, intravesical immunotherapy (BCG vaccine) is also used for non-muscle invasive bladder cancer as adjuvant therapy after transurethral resection to prevent disease progression and recurrences. In recent years, systemic immunotherapy has been increasingly used to inhibit immune checkpoints. Programmed cell death protein 1 (PD-1) and PD-1 ligand (PD-L1) are important negative regulators of immune activity which prevent the destruction of healthy tissues and auto-immunity. Currently, five inhibitors of immune checkpoints blocking PD-1 (i.e., pembrolizumab, nivolumab) or PD-L1 (i.e., atezolizumab, durvalumab and avelumab) are approved by the US Food and Drug Administration for the first- and second-line treatment in metastatic bladder cancer. This paper reviews clinical studies on immune checkpoint inhibitors for localized and meta-static bladder cancer therapy.

Keywords: urothelial cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, PD-1, nivolumab, pembrolizumab, PD-L1, durvalumab, avelumab.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G. et al. Immune checkpoint inhibitors for bladder cancer treatment. Russian Medical Review. 2020;4(2):111–117. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-111-117.

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома (УК), возникающая в мочевом пузыре или верхних мочевых путях, является наиболее распространенным гистологическим типом рака. Ежегодно в Европе диагностируется примерно 151 тыс. новых случаев УК, при этом ежегодная смертность достигает 52 тыс. случаев. Рак мочевого пузыря (РМП) вызывает более чем 165 тыс. смертей ежегодно и яв-

ляется девятым по распространенности раком в мире в соответствии с данными Международного агентства по исследованию рака [1]. Национальный институт рака (США) сообщает, что в 2016 г. было диагностировано более 79 тыс. новых случаев РМП, из этих пациентов только в США умерло более 16 тыс. человек [2]; в 2015 г. в Корею было диагностировано более 5060 новых случаев заболевания [3].

Уже более 30 лет комбинированная химиотерапия на основе цисплатина используется в качестве стандарта лечения нерезектабельных и метастатических/прогрессирующих УК, демонстрируя общую частоту ответа (ОЧО) 40–50% и медиану общей выживаемости (ОВ) в 14–15 мес. [4, 5]. Однако у 50% пациентов с метастатическим РМП (мРМП) имеются клинические противопоказания к химиотерапии на основе платины. В связи с этим данные пациенты в основном получали лечение по схемам на основе карбоплатина с ОЧО 30–40% в течение 9–10 мес. [5, 6]. У пациентов с рецидивом после применения 1-й линии терапии или прогрессии во время лечения прогноз особенно неблагоприятен. К сожалению, химиотерапия 2-й линии (на основе паклитаксела, пеметрекседа, доцетаксела и винфлунина) показала крайне низкую эффективность при ОЧО 12% и медиане ОВ 5–7 мес. [5, 7, 8].

На сегодняшний день были исследованы и/или клинически применены в лечении различных видов рака несколько иммунотерапевтических препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, такие как рецептор программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) (ниволумаб/пембролизумаб), PD-L1 (лиганд) (дурвалумаб/авелумаб) и цитотоксические Т-лимфоцит-ассоциированные белки 4 типа (CTLA-4) (ипилимумаб/тремелимуаб). Среди них 5 ингибиторов иммунных контрольных точек (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб) уже получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration). Кроме того, атезолизумаб и пембролизумаб были одобрены Корейским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения УК после неэффективности химиотерапии на основе платины. В этой статье мы попытались рассмотреть современные клинические исследования, проводимые при различных клинических вариантах РМП: мышечно-неинвазивном (МНИРМП), мышечно-инвазивном (МИРМП) и мРМП.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Т-клеточный опосредованный иммунитет состоит из нескольких последовательных фаз: клональной селекции антигенпрезентирующих клеток и активации, пролиферации, перехода и реализации прямой результирующей функции. Эти фазы контролируются равновесием между ингибирующими и стимулирующими сигналами [9]. В нормальных условиях иммунные контрольные белки контролируют иммунную систему и предотвращают аутоиммунные реакции. Иммунные контрольные белки путем ингибирования физиологически уравнивают костимулирующие пути и соответствующим образом регулируют иммунные реакции [10].

Как правило, раковые клетки уклоняются от противоопухолевого иммунитета, используя следующие активные стратегии:

- ♦ снижение экспрессии МНС-I и, следовательно, активности CD8⁺ Т-клеток;
- ♦ дефектная обработка и презентация антигена, вызывающие снижение распознавания Т-клетками;
- ♦ повышение экспрессии коингибиторных (т. е. иммунных контрольных точек) молекул [11].

Поскольку большинство раковых опухолей выбирают иммунные контрольные точки, чтобы избежать атаки иммунной системы, путем блокирования эффекторных функций Т-клеток, противоопухолевый иммунитет может быть восстановлен антителами, которые ингибируют взаимодействие рецептор-лиганд и деактивируют иммунные контрольные точки [12]. В настоящее время наиболее изученными молекулами иммунных контрольных точек являются PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

Широкий мутационный спектр РМП может быть полезен при создании эффективных методов иммунотерапии этого заболевания, поскольку мутации могут индуцировать больше неоантигенов, которые распознаются циркулирующими Т-клетками как «несамостоятельные», тем самым индуцируя иммунный ответ [13]. Недавнее исследование показало, что высокая мутационная нагрузка, наблюдаемая при РМП, сопоставима с нагрузкой при меланоме и немелкоклеточном раке легкого [14]. Кроме того, было установлено, что клиническая эффективность блокады PD-L1 пропорциональна высокой мутационной нагрузке при опухоли [14, 15]. На основании иммунобиологических данных было разработано и клинически применено несколько моноклональных антител, блокирующих лиганд-рецепторное взаимодействие иммунных контрольных точек и/или его функциональные последствия, для лечения РМП и рака верхних мочевых путей [16–19].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ

На сегодняшний день клинические испытания ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии РМП были в основном сосредоточены на платино-рефрактерной метастатической группе. В открытом многоцентровом исследовании II фазы IMvigor210 во 2-й когорте пациентов (NCT02108652) оценивались клиническая эффективность и безопасность атезолизумаба у пациентов с местнораспространенным РМП и его метастатическими формами, у которых заболевание прогрессировало во время или после химиотерапии на основе платины или прогрессирование происходило в течение 12 мес. после неoadъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии [20, 21]. В этом исследовании в общей сложности 310 пациентов получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно каждые 3 нед. ОЧО у всех пациентов по результатам независимого обследования составила 14,5%. Иммуногистохимическими методами оценивали экспрессию PD-L1 иммунных клеток (ИК) микроокружения опухоли: ИК0 (менее 1% клеток экспрессируют PD-L1), ИК1 ($\geq 1\%$, но $< 5\%$ клеток экспрессируют PD-L1), ИК2/3 ($\geq 5,0\%$ клеток экспрессируют PD-L1). Пациенты с ИК2/3 имели клинически значимую ОЧО 26,0% против 8,0% у пациентов с ИК 0/1. Медиана ОВ составила 7,9 мес. для всей когорты и 11,4 мес. для пациентов с экспрессией IC2/3 PD-L1 при медиане продолжительности наблюдения 14,4 мес. Возникшие во время лечения нежелательные явления (treatment-related adverse events, TRAEs), были зарегистрированы у 16% пациентов. Хотя это исследование было исследованием фазы II, в мае 2016 г. применение атезолизумаба получило одобрение FDA для лечения платино-рефрактерного метастатического РМП [20–22]. В недавнем многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы IMvigor211 (NCT02302807) клиническая эффективность и безопас-

ность атезолизумаба (1200 мг внутривенно каждые 3 нед.) по сравнению с химиотерапией (применение винфлунина, паклитаксела или доцетаксела по выбору исследователя) были зарегистрированы у 931 пациента с РМП с прогрессией на фоне химиотерапии на основе платины [23]. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась ОВ. При использовании атезолизумаба не было отмечено достоверного улучшения ОВ у 234 пациентов с $\geq 5\%$ экспрессией PD-L1 (медиана 11,1 мес. против 10,6 мес.); ОЧО была аналогичной (23% в группе атезолизумаба против 22% в группе химиотерапии). Хотя у пациентов с повышенным уровнем экспрессии PD-L1 была обнаружена более высокая частота ответа на атезолизумаб по сравнению с таковой у пациентов с более низким уровнем экспрессии PD-L1, эта подгруппа пациентов также имела более высокую частоту ответа на химиотерапию. Анализ безопасности выявил, что частота развития TRAEs 3–4 степени была ниже при использовании атезолизумаба, чем при химиотерапии (20% против 43% соответственно), как и частота прекращения лечения (7% против 18% соответственно). Однако в группе атезолизумаба длительность ответа была больше, чем в группе химиотерапии (15,9 мес. против 8,3 мес. соответственно) [23, 24].

Рандомизированное клиническое исследование III фазы по применению пембролизумаба (200 мг каждые 3 нед. в течение 24 мес.) было проведено у пациентов с РМП, у которых заболевание прогрессировало во время или после химиотерапии на основе платины (KEYNOTE-045 или NCT02256436) [25]. Пациенты были включены в исследование независимо от уровня экспрессии PD-L1. В группе пембролизумаба наблюдалась достоверно более длительная и более высокая ОВ (10,3 мес. против 7,4 мес., 21,1% против 11,4%) по сравнению с таковой в группе химиотерапии (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин). Было установлено, что 12-месячные показатели ОВ в группах пембролизумаба и химиотерапии составили 43,9% и 30,7% соответственно, а 18-месячные показатели ОВ — 36,1% и 20,5% соответственно. Статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования не было выявлено (медиана 2,1 мес. против 3,3 мес.). Серьезные осложнения были менее частыми при применении пембролизумаба, чем при химиотерапии (15,0% против 43,9% соответственно) [25].

Также интересными были данные многоцентрового исследования II фазы с оценкой эффективности ниволумаба (3 мг/кг каждые 2 нед.) у пациентов с платино-рефрактерным РМП (NCT02387996 или CheckMate-275) [26]. Подтвержденная ОЧО составила 19,6% во всей исследуемой когорте, медиана ОВ — 8,7 мес.; аналогичная ОЧО (28,4%) наблюдалась в группе с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 5\%$). Нежелательные явления 3–4 степени встречались примерно у 18,0% пациентов [26]. Применение ниволумаба (240 мг внутривенно каждые 2 нед.) было одобрено FDA в феврале 2017 г. Впоследствии был утвержден альтернативный график введения (480 мг ниволумаба каждые 4 нед.), основанный на клинических фармакологических анализах и оценках безопасности.

Дурвалумаб (10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед.) вводили пациентам с РМП, который прогрессировал во время или после предыдущей химиотерапии на основе платины, либо при метастатическом заболевании, либо при условии прогрессии менее чем за 12 мес. при проведении адъювантной или неадъювантной химиотерапии (NCT01693562).

В I/II фазе исследования ОЧО во всей когорте составляла 17,8%, в т. ч. 9 (3,7%) — с полным ответом, а медиана ОВ достигла 18,2 мес. ОЧО составила 27,6% и 5,1% в группе PD-L1 high и PD-L1 low или отрицательной экспрессии соответственно (при применении значения разделения 25%). Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 6,8% пациентов [27].

В исследовании фазы Ib авелумаб продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов с платино-рефрактерными опухолями (JAVELIN Solid Tumor trial, NCT01772004) [28]. Подтвержденная ОЧО составила 17%, в т. ч. 6% — полный ответ, 11% — частичный ответ, а медиана ОВ равнялась 6,5 мес. Было показано, что ОЧО наблюдалась (24%) в группе с высокой экспрессией PD-L1 (определяемой в данном исследовании как $\geq 5\%$, но только в опухолевых клетках) [28].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

До 50% пациентов с прогрессирующим РМП имеют клинические противопоказания к проведению химиотерапии на основе цисплатина в связи с возрастом или сопутствующей патологией (например, нарушение функции почек, нейропатия и сердечная недостаточность).

В многоцентровом исследовании II фазы атезолизумаб (общая доза 1200 мг каждые 3 нед.) был использован в качестве терапии 1-й линии у 119 пациентов с прогрессирующим РМП или мРМП, которым невозможно было проведение платиносодержащей химиотерапии [29]. При медиане наблюдения 17 мес. ОЧО наблюдалась у 27 пациентов (23%), в т. ч. у 11 (9%) с полным ответом. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, 19 из 27 пациентов продолжали отвечать на момент анализа результатов. Медиана ОВ для всей когорты составила 16 мес. [29]. В другом исследовании фазы II была изучена 1-я линия применения пембролизумаба у пациентов с РМП, у которых имелись противопоказания к химиотерапии на основе цисплатина (NCT02335424 и KEYNOTE-052) [30]. ОЧО составила 24% у всех пролеченных пациентов, в т. ч. 5% — полный ответ, 19% — частичный ответ. В частности, группа с высокой экспрессией PD-L1 (положительный балл 10% и более) показала высокую ОЧО (38%). Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 15% всех пролеченных пациентов. На основании результатов этих испытаний II фазы атезолизумаб и пембролизумаб получили одобрение FDA для использования в 1-й линии в случаях противопоказания к химиотерапии при РМП [6].

КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Несколько ингибиторов PD-1/PD-L1 в сочетании с химиотерапевтическими агентами исследуются для лечения РМП. Теоретически цитотоксическая химиотерапия может вызвать лизис опухолевых клеток, потенциально усиливая иммуногенность за счет снижения продукции опухолевого антигена [9]. Исследовано комбинированное применение пембролизумаба с гемцитабином или доцетакселом (NCT02437370) [31] и ипилимумаба, ингибитора контрольной точки CTLA-4, с химиотерапией гемцитабином и цисплатином в качестве терапии 1-й линии

у пациентов с РМП (NCT01524991) [32]. В настоящее время проводятся 3 исследования III фазы для оценки эффективности применения комбинированной химиоиммунотерапии 1-й линии. В исследовании IMvigor130 (NCT02807636) у пациентов с мРМП сравниваются эффективность и безопасность применения атезолизумаба в режиме монотерапии, атезолизумаба и гемцитабина с карбоплатином/цисплатином или только гемцитабина с карбоплатином/цисплатином [33]. KEYNOTE-361 — это исследование III фазы, в котором сравнивают эффективность и безопасность применения только пембролизумаба, пембролизумаба плюс химиотерапия (цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин), а также только химиотерапии у пациентов с РМП, которые не получали предшествующую системную химиотерапию (NCT02853305) [34]. CheckMate-901 также является исследованием III фазы, в котором сравнивается комбинация ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба и стандартной химиотерапии, а также химиотерапия в монорежиме у ранее нелеченных пациентов с РМП (NCT03036098) [35]. На сегодняшний день исследования не окончены, ожидается, что их результаты будут получены в ближайшее время.

Эффективная таргетная терапия, специфичная для опухолей с определенными мутациями, может индуцировать высвобождение неоантигенов, вызывая направленное уничтожение опухолевых клеток, что создает длительный противоопухолевый ответ и повышает чувствительность к ингибированию контрольных точек [13]. В частности, интерес представляют ингибиторы, нацеленные на рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), которые обычно высоко экспрессируются при РМП [36, 37]. В исследовании фазы I сочетают дурвалумаб с ингибитором FGFR AZD4547 (NCT02546661) [38] и пембролизумаб с анти-VEGFR2 моноклональным антителом рамцирумабом (NCT02443324) [39] в качестве терапии 2-й линии и после нее в платинорезистентной группе РМП.

Еще одним перспективным подходом для повышения эффективности лечения является использование двойной блокады контрольных точек, которая предполагает комбинацию ингибиторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4. CheckMate-032, открытое многоцентровое исследование фазы 1/2, объединяющее ниволумаб и ипилимумаб, показало клиническую эффективность этой комбинации в лечении РМП (NCT01928394) [40]. Пациенты получали один из двух комбинированных вариантов: ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (N1I3) или ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (N3I1) каждые 3 нед. в течение 4 циклов, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. или монотерапию ниволумабом 3 мг/кг (N3) каждые 2 нед. ОЧО составила 38,5%, 25,7% и 25,6% в группах N1I3, N3I1 и N3 соответственно, после минимального периода наблюдения 3,9 мес. в группе N1I3 (n=26), 13 мес. в группе N3I1 (n=104) и 14,5 мес. в группе N3 (n=78). Частота нежелательных явлений 3–4 степени, связанных с лекарственными препаратами, была одинаковой в обеих группах комбинации (30,8% в N1I3 против 31,7% в N3I1) и выше, чем в группе N3 (23,1%). Нежелательные явления стали причиной прекращения лечения у 7,7% (N1I3), 12,5% (N3I1) и 3,9% (N3) пациентов. Один летальный исход был зарегистрирован в группе N3I1 (пневмонит), два — в группе N3 (пневмонит и тромбоцитопения) [40]. В настоящее время проводит-

ся рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы (DANUBE NCT02516241) для изучения эффективности и безопасности комбинации дурвалумаба с тремелимумабом (или без него) и стандартной химиотерапии в качестве 1-й линии лечения пациентов с неоперабельным РМП и/или его метастатической формой [41].

Ген активации лимфоцитов 3 (LAG3) — это иммунная контрольная молекула, которая активно экспрессируется на поверхности активированных ИК, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки. Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-3 (TIM-3) являются другими контрольными белками, экспрессируемыми на нескольких ИК, таких как Т-клетки, НК-клетки и моноциты. OX40 является белком, связывающимся с семейством рецепторов фактора некроза опухоли. Он трансдуцирует костимулирующий сигнал во время активации Т-клеток. Пациенты с мРМП активно включаются в несколько исследований фазы I, в которых изучаются антагонисты TIM-3 (NCT02608268) [42], ингибиторы LAG3 (NCT01968109) [43] и агонисты OX40 (NCT02528357) [44], с ингибиторами PD-1/PD-L1 и без них. В настоящее время анти-LAG3 mAb (BMS-986016) изучается в сочетании с ниволумабом в исследовании I фазы (NCT01968109) [43]. Агонист OX40 (GSK3174998) исследуется совместно с пембролизумабом в испытании фазы I (NCT02528357) [44]. Еще один интересный подход к стимулированию иммунного ответа дополнительно нацелен на Т-клеточное микроокружение и связан с индоламин-2,3-диоксигеназой, которая является внутриклеточным ферментом, вырабатываемым опухолевыми клетками, и играет важную роль в путях, генерирующих иммуносупрессивные метаболиты [45]. С учетом того, что высокие внутриклеточные концентрации аденозина оказывают ингибирующее действие на цитотоксическую функцию Т-клеток, рецептор аденозина A2A (A2AR) является потенциальной мишенью для лечения рака [46, 47]. В настоящее время пациенты с мРМП включаются в нескольких клинических исследованиях (NCT02178722 [48], NCT02318277 [49] и NCT02655822 [50]) в отношении ингибиторов IDO или A2AR в сочетании с ингибиторами PD-1 или -L1 контрольной точки.

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ ИЛИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Хотя хирургические методы лечения, включая радикальную цистэктомию и трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря, применяются в качестве основных стандартных вариантов лечения МИРМП и МНИРМП, адъювантная или неоадъювантная терапия с использованием различных противоопухолевых препаратов часто используется для улучшения онкологического исхода. Согласно современным рекомендациям неоадъювантная химиотерапия с использованием комбинированного режима на основе цисплатина рекомендуется пациентам с cT2–4aN0M0 МИРМП, а применение адъювантной комбинированной химиотерапии на основе цисплатина селективно рекомендуется пациентам с местнораспространенным (pT3/4) и/или N+ заболеванием [4, 5]. В случае МНИРМП было рекомендовано применение внутривезикулярной терапии вакциной БЦЖ или химиотерапевтическими агентами после трансуретральной резекции мочевого пузыря, основанное на стратификации групп риска по рецидиву и прогрессированию заболевания [51]. С учетом накопления доказательств наличия ингибитора иммунной контрольной точки в мРМП

несколько ингибиторов иммунной контрольной точки также исследуются в условиях МИРМП и МНИРП. Три клинических испытания фазы III посвящены изучению эффективности атезолизумаба (NCT02450331 или IMvigor010) [52], ниволумаба (NCT02632409 или мат-274) [53] и пембролизумаба (NCT03244384) [54] по сравнению с плацебо в качестве адъювантной терапии МИРМП. Ингибиторы иммунных контрольных точек в настоящее время исследуются в неoadъювантном режиме в качестве фазы I или II для ниволумаба и ипилимумаба (NCT03387761) [55], ниволумаба и урелюмаба против одного ниволумаба (NCT02845323) [56], пембролизумаба (NCT02736266) [57], пембролизумаба в сочетании с гемцитабином, с цисплатином (или без него) (NCT02365766) [58] и атезолизумабом (nct02662309) [59]. В случае МНИРМП несколько PD-1 и PL-L1 ингибиторов в настоящее время проходят испытания с целью использования в качестве адъювантов (внутрипузырное и внутривенное введение) в фазе I или II для пембролизумаба (NCT03167151 [60], NCT02808143 [61], NCT02625961 [62]), атезолизумаба (NCT02844816 [63], NCT02792192 [64]) и дурвалумаба (NCT02901548) [65].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Хотя клинически используемый коммерческий биомаркер недоступен для прогнозирования ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек, в настоящее время изучаются несколько биомаркеров-кандидатов, включая экспрессию PD-L1, опухолевую мутационную нагрузку (неоантиген), подтип TCGA (Атлас генома рака человека) и сигнатуру экспрессии интерферона γ (IFN- γ).

ЭКСПРЕССИЯ PD-L1

Экспрессия PD-L1 на опухолевых и/или ИК была рассмотрена в качестве потенциального биомаркера, но данные остаются спорными; ОЧО варьируется с сильной ассоциацией с композитным биомаркером, необходимым для включения пациента в исследование KEYNOTE-052 (пембролизумаб), IMvigor210, когорта 2 (атезолизумаб), CheckMate-275 (ниволумаб) [26, 27, 66], и отсутствием ассоциации, как это определено в исследовании IMvigor210 в когорте 1 (атезолизумаб) [20] и в исследовании KEYNOTE-045 (пембролизумаб) [25]. Эти различия могут быть объяснены несколькими факторами, такими как выбор экспрессии PD-L1 либо опухолевой клеткой, либо ИК, применение 4 различных методов иммуногистохимической оценки PD-L1, внутриопухолевая гетерогенность экспрессии PD-L1, несоответствие экспрессии PD-L1 между первичной опухолью и метастазами, а также возможностью непрерывных изменений экспрессии PD-L1 из-за меняющейся природы микроокружения опухоли [67, 68]. Наиболее важно то, что до 10% пациентов с PD-L1-негативными опухолями, как известно, отвечают на анти-PD-L1 терапию, что позволяет предположить, что негативная прогностическая роль PD-L1 как биомаркера недостаточна, чтобы не проводить пациентам потенциально продлевающую жизнь терапию.

ОПУХОЛЕВАЯ МУТАЦИОННАЯ (НЕОАНТИГЕННАЯ) НАГРУЗКА

Высокая мутационная нагрузка указывает на очевидное прогностическое значение ответа на ингибитор контрольной точки, поскольку адаптивный иммунитет рака зависит

от распознавания неоантигенов, кодируемых в опухолевых мутациях [13, 14]. В недавно опубликованном исследовании атезолизумаба при РМП медиана мутационной нагрузки ответивших была выше, чем у неответивших (12,4 мутации на мегабазу [мут/мб] против 6,4 мут/мб) [20]. Однако вопрос о том, может ли мутационная плотность сама по себе предсказать реакцию пациента, все еще нуждается в уточнении. Обнаружена широкая вариабельность в отношении верхнего диапазона у неответивших (более 50 мут/мб), причем многие ответившие имеют менее 10 мут/мб; даже опухоли с относительно меньшим количеством неоантигенов, такие как рак почки, реагируют на иммунотерапию [14, 69].

ПОДТИП TCGA

Геномный анализ РМП выявил несколько молекулярных кластеров, в т. ч. люминальный и базальный подтипы или кластеры TCGA I–IV [70, 71]. Интегральные аналитические результаты показали, что подтип TCGA РМП коррелирует с благоприятным ответом на PD-1/PD-L1-таргетную иммунотерапию [71]. Атезолизумаб, вероятно, является наиболее эффективным препаратом при люминальном кластере II подтипа в исследовании IMvigor210, тогда как ниволумаб был наиболее эффективным препаратом при базальном типе I в исследовании CheckMate-275 [20, 26]. Причины этих расхождений в подтипе mUC могут быть связаны с источником ткани. Обе когорты — IMvigor210 и CheckMate-275 — допускали биопсию образцов из первичной опухоли, лимфатических узлов или метастатических очагов для подтипа TCGA, что могло привести к неправильной классификации опухоли. Критерии молекулярного подтипирования варьировали в каждом исследовании, что ставило задачу стандартизировать классификацию TCGA. Тем не менее люминальный I подтип, который связан с повышением регуляции пути FGFR и высокой концентрацией мутаций FGFR3 и/или транслокаций, имел низкую экспрессию PD-L1 в опухолевой клетке и предполагал низкие ответы на атезолизумаб и ниволумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нескольких клинических испытаниях ингибиторы иммунных контрольных точек показали долгосрочный стойкий ответ и приемлемые профили безопасности. Однако примерно 70–80% пациентов могут оставаться невосприимчивыми к ингибированию иммунных контрольных точек. Поэтому для усиления эффекта иммунотерапии необходимы дальнейшие исследования сочетания терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с другими терапевтическими методами, такими как цитотоксическая химиотерапия. Дополнительные клинические испытания с использованием ингибиторов PD-1/PD-L1 с более длительным клиническим наблюдением необходимы для определения их роли в лечении местнораспространенного РМП и мРМП в условиях 1-й линии, а также для определения их потенциала в неoadъювантной и/или адъювантной терапии. Наконец, отсутствие специфических биомаркеров для прогнозирования реакций на лечение остается главным ограничением использования ингибиторов иммунных контрольных точек в реальной клинической практике. Наличие прогностических биомаркеров позволит более избирательно использовать ингибирование иммунных контрольных точек и прогнозировать ответы. Именно поэтому

идентификация этих биомаркеров должна быть последовательно исследована и подтверждена с помощью дополнительных вспомогательных фундаментальных и клинических исследований.

Литература

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30.
3. Jung K.W., Won Y.J., Kong H.J., Lee E.S. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat*. 2018;50:303–316.
4. Clark P.E., Spiess P.E., Aggarwal N. et al. NCCN guidelines insights: bladder cancer, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:1213–1224.
5. Alfred Witjes J., Lebret T., Compérat E.M. et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2017;71:462–475.
6. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30:191–199.
7. Galsky M.D., Pal S.K., Lin S.W. et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. *Bladder Cancer*. 2018;4:227–238.
8. Niegisch G., Gerullis H., Lin S.W. et al. A real-world data study to evaluate treatment patterns, clinical characteristics and survival outcomes for first- and second-line treatment in locally advanced and metastatic urothelial cancer patients in Germany. *J Cancer*. 2018;9:1337–1348.
9. Lichtenegger F.S., Rothe M., Schnorfeil F.M. et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells. *Front Immunol*. 2018;9:385.
10. Baksh K., Weber J. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol*. 2015;42:363–377.
11. Marin-Acevedo J.A., Soyano A.E., Dholaria B. et al. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018;11:8.
12. Sharma P., Allison J.P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161:205–214.
13. Efremova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1679.
14. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–421.
15. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124–128.
16. Kates M., Sopko N.A., Matsui H. et al. Immune checkpoint inhibitors: a new frontier in bladder cancer. *World J Urol*. 2016;34:49–55.
17. Kim J. Immune checkpoint blockade therapy for bladder cancer treatment. *Investig Clin Urol*. 2016;57 Suppl 1: S98–S105.
18. Chism D.D. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1277–1284.
19. Donin N.M., Lenis A.T., Holden S. et al. Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma. *J Uro*. 2017;197:14–22.
20. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1909–1920.
21. Perez-Gracia J.L., Loriot Y., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: outcomes by prior number of regimens. *Eur Urol*. 2018;73:462–468.
22. Inman B.A., Longo T.A., Ramalingam S., Harrison M.R. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1886–1890.
23. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:748–757.
24. Necchi A., Joseph R.W., Loriot Y. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: postprogression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol*. 2017;28:3044–3050.
25. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015–1026.
26. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:312–322.
27. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. 2017;3: e172411
28. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:51–64.
29. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389:67–76.
30. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1483–1492.
31. Lara P., Beckett L., Li Y. et al. Combination checkpoint immunotherapy and cytotoxic chemotherapy: pembrolizumab (pembro) plus either docetaxel or gemcitabine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:398.
32. Galsky M.D., Wang H., Hahn N.M. et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA Damage response gene mutations on outcomes. *Eur Urol*. 2018;73:751–759.
33. U.S. National Library of Medicine. Study of atezolizumab as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy in participants with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636> (access date 23.03.2020).
34. Powles T., Gschwend J., Loriot Y. et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35: TPS4590-TPS.
35. Galsky M.D., Powles T., Li S. et al. A phase 3, open-label, randomized study of nivolumab plus ipilimumab or standard of care (SOC) versus SOC alone in patients (pts) with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC; CheckMate 901). *J Clin Oncol*. 2018;36: TPS539-TPS.
36. Brown L.F., Berse B., Jackman R.W. et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol*. 1993;143:1255–1262.
37. Lamy A., Gobet F., Laurent M. et al. Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations. *J Urol*. 2006;176:2686–2689.
38. U.S. National Library of Medicine. Open-label, randomised, multi-drug, biomarker-directed, phase 1b study in pts w/muscle invasive bladder cancer (BISCAY). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546661> (access date 22.03.2020).
39. U.S. National Library of Medicine. A study of ramucirumab plus pembrolizumab in participants with gastric or GEJ adenocarcinoma, NSCLC, transitional cell carcinoma of the urothelium, or biliary tract cancer (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324> (access date 22.03.2020).
40. U.S. National Library of Medicine. A study of nivolumab by itself or nivolumab combined with ipilimumab in patients with advanced or metastatic solid tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) (CheckMate 848) (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03668119> (access date 23.03.2020).
41. Powles T., Galsky M.D., Castellano D. et al. A phase 3 study of first-line durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab versus standard of care (SoC) chemotherapy (CT) in patients (pts) with unresectable Stage IV urothelial bladder cancer (UBC): DANUBE. *J Clin Oncol*. 2016;34: TPS4574-TPS.
42. U.S. National Library of Medicine. Safety and efficacy of MBG453 as single agent and in combination with PDR001 in patients with advanced malignancies. (Electronic resource). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02608268> (access date 20.03.2020).
43. Ascierto P.A., Bono P., Bhatia S. et al. LBA18 Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched populations. *Ann Oncol*. 2017;28: mdx440.011-mdx440.011.
44. Infante J., Ahlers C.M., Hodi F.S. et al. Abstract CT027: A phase I, open-label study of GSK3174998 administered alone and in combination with pembrolizumab in patients (pts) with selected advanced solid tumors (ENGAGE-1). *Cancer Res*. 2016;76: CT027-CT.
45. Pedersen A.W., Kopp K.L., Andersen M.H., Zocca M.B. Immunoregulatory antigens-novel targets for cancer immunotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2018;7:19.
46. Cekic C., Day Y.J., Sag D., Linden J. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2014;74:7250–7259.
47. McCaffery I., Laport G., Hotson A. et al. Biomarker and clinical activity of CPI-444, a novel small molecule inhibitor of A2A receptor (A2AR), in a Ph1b study in advanced cancers. *Ann Oncol*. 2016;27 Suppl 6: vi114–vi135.
48. Smith D.C., Gajewski T., Hamid O. et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol*. 2017;35:4503.
49. US National Library of Medicine. A study of epacadostat (INCB024360) in combination with durvalumab (MEDI4736) in subjects with selected advanced solid tumors (ECHO-203). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318277> (access date 23.03.2020).
50. U.S. National Library of Medicine. Phase 1/1b study to evaluate the safety and tolerability of CPI-444 alone and in combination with atezolizumab in advanced cancers. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655822> (access date 22.03.2020).
51. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2017;71:447–461.
52. U.S. National Library of Medicine. A study of atezolizumab versus observation as adjuvant therapy in participants with highrisk muscle-invasive urothelial carcinoma (UC) after surgical resection (IMvigor010). (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450331> (access date 23.03.2020)).
53. U.S. National Library of Medicine. An investigational immunotherapy study of nivolumab, compared to placebo, in patients with bladder or upper urinary tract cancer, following surgery to remove the cancer (CheckMate 274). (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632409> (access date 23.03.2020)).

54. Pembrolizumab in treating patients with locally advanced bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2019/asco-gu-2019-bladder-cancer/110421-asco-gu-2019-pembrolizumab-in-treating-patients-with-locally-advanced-bladder-cancer.html> (access date 23.03.2020).
55. U.S. National Library of Medicine. Neo-adjuvant bladder urothelial carcinoma combination-immunotherapy (NABUCCO). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03387761> (access date 23.02.2020).
56. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant nivolumab with and without urelumab in patients with cisplatin-ineligible muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845323> (access date 23.03.2020).
57. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant pembrolizumab for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02736266> (access date 24.03.2020).
58. U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant pembrolizumab in combination with gemcitabine therapy in cis-eligible/ineligible UC subjects. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365766> (access date 17.03.2020).
59. U.S. National Library of Medicine. Preoperative MPDL3280A in transitional cell carcinoma of the bladder (ABACUS). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662309> (access date 17.03.2020).
60. U.S. National Library of Medicine. Pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) (PembIa) (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167151> (access date 24.03.2020).
61. U.S. National Library of Medicine. Pembrolizumab and BCG solution in treating patients with recurrent non-muscleinvasive bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808143> (access date 24.03.2020).
62. U.S. National Library of Medicine. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with high risk non-muscle invasive bladder cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625961> (access date 24.03.2020).
63. U.S. National Library of Medicine. Atezolizumab in treating patients with recurrent BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844816> (access date 23.03.2020).
64. U.S. National Library of Medicine. Safety and pharmacology study of atezolizumab alone and in combination with bacille calmette-guérin (BCG) in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) participants. (Electronic resource). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792192> (access date 21.03.2020).
65. U.S. National Library of Medicine. Phase 2 durvalumab (Medi4736) for bacillus calmette-guérin (BCG) refractory urothelial carcinoma in situ of the bladder. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901548> (access date 24.03.2020).
66. Massard C., Gordon M.S., Sharma S. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3119–3125.
67. Aggen D.H., Drake C.G. Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer.* 2017;5:94.
68. Drake C.G., Bivalacqua T.J., Hahn N.M. Programmed cell death ligand-1 blockade in urothelial bladder cancer: to select or not to select. *J Clin Oncol.* 2016;34:3115–3116.
69. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803–1813.
70. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell.* 2014;25:152–165.
71. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507:315–322.
72. Sweis R.F., Spranger S., Bao R. et al. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016;4:563–568.
73. Gajewski T.F. The next hurdle in cancer immunotherapy: overcoming the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment. *Semin Oncol.* 2015;42:663–671.

Сведения об авторах:

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Павлов Андрей Юрьевич — заместитель директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Дзидзария Александр Гудисович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Гафанов Рустем Айратович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ORCID iD 0000-0002-7592-0392;

Узденов Расул Анзорович — клинический ординатор отделения онкоурологии, ORCID iD 0000-0003-2401-9518.

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Россия, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Контактная информация: Гафанов Рустем Айратович, e-mail: docgra@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.01.2020.

About the authors:

Vladimir A. Solodkiy — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Andrey Yu. Pavlov — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific & Medical Work, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Aleksandr G. Dzidzariya — MD, PhD, Head of the Department of Oncology, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Rustem A. Gafanov — MD, PhD, senior researcher of the Department of Oncology, ORCID iD 0000-0002-7592-0392;

Rasul A. Uzdenov — MD, resident of the Department of Oncology, ORCID iD 0000-0003-2401-9518.

Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology. 86, Profsovnaya str., Moscow, 117837, Russian Federation.

Contact information: Rustem A. Gafanov, e-mail: docgra@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.01.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-118-121

Подходы к лечению боли в урологии

Е.И. Карпов

ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника № 6», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Феназопиридин — уроанальгетик, который, выделяясь с мочой, действует локально на слизистую мочевого пузыря. В статье представлены результаты доклинических и клинических исследований феназопиридина, обсуждаются особенности его фармакокинетики. Показана эффективность феназопиридина в симптоматической терапии дизурии, вызванной раздражением слизистой оболочки нижних мочевыводящих путей вследствие инфекций, хирургических вмешательств, использования зонда или катетера. Практикующему врачу важно помнить, что применение феназопиридина для купирования симптомов дизурии при инфекции мочевых путей не должно задерживать постановку диагноза и проведение патогенетической терапии. Поскольку феназопиридин способен не только оказывать анальгетическое действие на слизистую мочевого пузыря, но и окрашивать мочу в оранжево-красный цвет, изучались возможности его использования применительно к цистоскопии и хромоцистоскопии. Феназопиридин может применяться для нахождения устьев мочеточника и оценки его проходимости во время гинекологических операций. Установлено, что назначение феназопиридина способствовало уменьшению выраженности болевого синдрома у пациентов, перенесших цистоскопию. В данном обзоре также рассмотрены некоторые аспекты безопасности применения феназопиридина. Показано, что при использовании по зарегистрированным медицинским показаниям феназопиридин обладает благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: феназопиридин, уроанальгетик, цистит, лучевой цистит, стент, sling-операции, цистоскопия, хромоцистоскопия.

Для цитирования: Карпов Е.И. Подходы к лечению боли в урологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):118–121. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-118-121.

Approaches to pain management in urology

E.I. Karpov

City Clinical Polyclinics No. 6, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

Phenazopyridine is an urinary pain reliever that is eliminated in the urine and has a local analgesic effect on bladder mucosa. This paper addresses the results of preclinical and clinical trials on phenazopyridine and, in particular, its pharmacokinetics. The efficacy of this drug for symptom relief in dysuria caused by the irritation of lower urinary tract mucosa (as a result of infections, surgeries, probing, or catheterization) is demonstrated. It is important to remember that the use of phenazopyridine to relieve dysuria in urinary infections should not delay the diagnosis and pathogenetically oriented treatment. Since phenazopyridine provides analgesic effect on bladder mucosa and also can turn urine reddish orange, this agent can be employed to perform cystoscopy or chromocystoscopy, i.e., to identify ureteral orifices or to assess ureteral patency in the course of gynecological surgeries. It was demonstrated that phenazopyridine reduces pain severity after cystoscopy. Safety profile of phenazopyridine is discussed as well. This agent has a favorable safety profile when used as indicated.

Keywords: phenazopyridine, urinary pain reliever, cystitis, radiation cystitis, stent, sling surgery, cystoscopy, chromocystoscopy.

For citation: Karpov E.I. Approaches to pain management in urology. Russian Medical Review. 2020;4(2):118–121. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-118-121.

ВВЕДЕНИЕ

Феназопиридин зарегистрирован в Российской Федерации с 2018 г. [1]. За рубежом он начал применяться почти столетие назад и назначается до сих пор. Феназопиридин как азокраситель известен с 1914 г. Считалось, что феназопиридин обладает свойствами антисептика, поэтому его назначали для лечения инфекций мочевых путей (ИМП), вызванных *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Escherichia coli*, однако позже медицинское и научное сообщество отказались от мнения, что феназопиридин обладает бактерицидным эффектом, определив его предназначение — купирование дизурических симптомов при ИМП в рамках комбинированной терапии с различными антибиотиками [2].

В настоящее время феназопиридин применяется как уроанальгетик, облегчающий симптомы ИМП (жжение, боль, учащенное мочеиспускание), а также для обезболивания при травмах мочевых путей, проведении хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, использовании зонда или катетера [1, 2].

Практикующему врачу важно помнить, что применение феназопиридина для купирования симптомов дизурии при ИМП не должно задерживать постановку диагноза и проведение патогенетической терапии. Феназопиридин назначают для симптоматического облегчения боли, он не является заменой специфической противомикробной терапии.

ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФЕНАЗОПИРИДИНА

Феназопиридин представляет собой темно-красный микрокристаллический порошок. Он плохо растворим в холодной воде и легко растворим в горячей воде, спирте и глицерине, создает кислую реакцию мочи. Феназопиридин, выделяясь с мочой, воздействует на слизистую оболочку нижних мочевыводящих путей, где оказывает местное анальгетическое действие. Феназопиридин и его метаболиты быстро выводятся из организма почками (при приеме 600 мг/сут феназопиридин на 90% выводится в течение суток, при этом 41% — в виде неизмененного препарата, 49% — в виде метаболита) [1, 3].

Феназопиридин окрашивает мочу (при щелочной реакции) в темно-оранжевый или красноватый цвет, каловые массы — в оранжево-красный цвет. Появление желтоватого цвета кожи или склер при использовании феназопиридина может указывать на его накопление в результате нарушения функции почек или передозировки, что требует прекращения приема препарата. Не рекомендуется ношение многоразовых контактных линз во время приема препарата, т. к. феназопиридин может вызывать их окрашивание [3].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕНАЗОПИРИДИНА

Возможный механизм обезболивающего воздействия — ингибирование потенциалзависимых натриевых каналов и механочувствительных нервных волокон группы А [3].

N. Aizawa et al. (2010) изучали влияние феназопиридина на афферентную иннервацию мочевого пузыря крыс в сравнении с лидокаином и ацетаминофеном (парацетамолом) в эксперименте с непосредственным измерением активности Аδ- и С-волокон. Исследование провели на крысах линии Спрег — Дуули. Под уретановым наркозом одиночные нервные волокна, в основном происходящие из мочевого пузыря, были определены в спинном корешке L6 путем электростимуляции левого тазового нерва и растяжения мочевого пузыря. По скорости проводимости (2,5 м/с) волокна были разделены на Аδ- и С-волокон. Афферентную иннервацию в ответ на постоянное наполнение мочевого пузыря измеряли до введения препарата. Затем внутривенно вводили феназопиридин (0,1–3 мг/кг), лидокаин (0,3–3 мг/кг) или ацетаминофен (1–10 мг/кг). После приема препарата снова измеряли афферентную иннервацию наполненного мочевого пузыря. Исследование показало, что все препараты значительно повышали эластичность мочевого пузыря. Эффект носил дозозависимый характер. Было локализовано 28 нервных окончаний (Аδ-волокна: n=13, С-волокна: n=15). Внутривенное введение феназопиридина значительно и дозозависимо снижало активность только Аδ-волокон, но не влияло на С-волокна. Ацетаминофен также значительно снижал активность только Аδ-волокон, но эффект не носил дозозависимый характер. Лидокаин ингибировал активность и Аδ-, и С-волокон. Исследователи сделали выводы, что феназопиридин может напрямую ингибировать механочувствительные Аδ-волокна в нормальном мочевом пузыре крысы. Это открытие может объяснить клинический эффект препарата в условиях повышенной чувствительности мочевого пузыря [4].

ФЕНАЗОПИРИДИН И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Феназопиридин рекомендован в качестве симптоматической терапии для скорейшего купирования болевого синдрома.

При инфекциях мочевыводящих путей феназопиридин следует назначать одновременно с антибактериальными средствами, курс феназопиридина не должен превышать 2 дней (поскольку при правильно подобранной антибиотикотерапии через 2 сут должна исчезнуть потребность в дальнейшем приеме уроанальгетика) [5].

S. Deeralatha et al. (2011) провели открытое рандомизированное исследование для сравнения эффективности 3 режимов терапии в отношении облегчения симптомов неосложненной ИМП при начале лечения в течение 48 ч от момента постановки диагноза. В 1-й группе пациенты получали только феназопиридин в дозе 200 мг 3 р./сут в течение 48 ч. Во 2-й группе пациентам назначали феназопиридин и антибиотики (ципрофлоксацин, доксициклин). В 3-й группе пациенты получали средство для лечения нефролитиаза растительного происхождения (3 р./сут в течение 48 ч). Результаты исследования показали, что комбинированное кратковременное применение феназопиридина в качестве обезболивающего средства и антибиотиков (ципрофлоксацин, доксициклин) в течение 48 ч приводило к выраженному уменьшению жжения при мочеиспускании на 91% и снижению интенсивности боли на 89%. При использовании феназопиридина в режиме монотерапии ощущение жжения уменьшалось на 73%, интенсивность боли при мочеиспускании — на 80%, тогда как при использовании растительного препарата данные показатели уменьшились на 53 и 44% соответственно [6].

Таким образом, феназопиридин эффективен как уроанальгетик для краткосрочного применения при лечении неосложненных ИМП.

G. Marcelín-Jiménez et al. (2006 г.) представили результаты двойного слепого перекрестного рандомизированного исследования фармакокинетических взаимодействий цiproфлоксацина с феназопиридином. В проекте приняли участие 24 здоровых добровольца мужского пола (мексиканцы), которые в зависимости от периода исследования перорально получали цiproфлоксацин (500 мг) или комбинацию цiproфлоксацина и феназопиридина (500 мг + 200 мг соответственно). Одновременное применение феназопиридина существенно повышало биодоступность цiproфлоксацина и среднее время его удержания (mean residence time, MRT) в крови [7].

ФЕНАЗОПИРИДИН И СЛИНГОВЫЕ ОПЕРАЦИИ

Операции с использованием свободной синтетической петли являются основным методом устранения недержания мочи у женщин [8]. O.F. Dueñas-García et al. (2017) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния феназопиридина на профилактику задержки мочи в раннем послеоперационном периоде у женщин, перенесших slingовые операции. Авторы показали, что применение феназопиридина в дозе 200 мг перед операцией позволило статистически значимо уменьшить частоту развития задержки мочи ($p=0,01$) по сравнению с показателем у пациенток, не получивших данный препарат [9].

ФЕНАЗОПИРИДИН И ЦИСТОСКОПИЯ, ХРОМОЦИСТОСКОПИЯ

Такие свойства феназопиридина, как способность обезболить слизистую мочевого пузыря и окрашивать мочу в оранжево-красный цвет, изучались применительно к цистоскопии и хромоцистоскопии. Цистоскопия является одним из наиболее информативных и часто применяемых ме-

тодов обследования урологических больных; служит также для проведения некоторых лечебных манипуляций в полости мочевого пузыря под контролем зрения, является неотъемлемой частью других диагностических процедур, например хромоцистоскопии. Обычно при хромоцистоскопии проводится внутривенное введение красящего вещества индигокармина с последующим наблюдением за его выведением из устьев мочеточников с помощью цистоскопа. Используется для исследования функции почек и определения проходимости мочеточников [10].

Эффективность определения устьев мочеточников с помощью окрашивания мочи феназопиридином была продемонстрирована в работе A. Rehfuss et al. (2018). Пациенты принимали 200 мг феназопиридина в 19:00 накануне операции (за 13–17 ч до цистоскопии). Авторы сделали вывод, что феназопиридин может быть успешно использован для нахождения устьев мочеточника. В то же время у трети больных окрашивание мочи было настолько сильным, что затрудняло осмотр слизистой оболочки мочевого пузыря [11]. Предоперационное назначение феназопиридина успешно использовалось для интраоперационной оценки проходимости мочеточника во время гинекологических операций. Однократный прием 200 мг феназопиридина был эффективен в 91,8% случаев, при неэффективности во время операции вводился флуоресцеин натрия [12].

Обезболивающий эффект феназопиридина при цистоскопии изучали в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Tae Nam Kim et al. (2006). В исследовании участвовали 63 пациента, которым проводили цистоскопию. В основной группе пациенты получали ломефлоксацин и феназопиридин 200 мг 3 р./сут в течение 4 дней, а контрольная группа — антибиотики (лемефлоксацин) и лактобактерии 3 р./сут. Анальгетические эффекты оценивались с использованием числовой шкалы интенсивности боли (Numerical Pain Intensity Scale, NPIS) и 4-балльной категориальной шкалы (Categorical Scale, CAT) (в обоих случаях более высокие баллы соответствовали большей интенсивности боли). Период наблюдения составил 7 дней. Интенсивность боли уменьшалась постепенно с 1-го по 7-й день наблюдения. Показатель NPIS у пациентов из основной группы был существенно ниже, чем у пациентов из контрольной группы, особенно в 1-й и 2-й дни после цистоскопии ($p < 0,05$). Показатель CAT у пациентов из основной группы был также ниже, чем у пациентов из контрольной группы, особенно на 1-й день после цистоскопии ($p < 0,05$). Некоторым пациентам цистоскопия проводилась ранее. В группе феназопиридина 84,7% пациентов ответили, что цистоскопия была менее болезненной, 11,5% — такой же, как прежде, 3,8% — более болезненной. В контрольной группе 8,7% пациентов сказали, что цистоскопия была менее болезненной, 82,6% — такой же, как и раньше, 8,7% — более болезненной. Побочные эффекты не наблюдались ни в одном случае. Исследователи пришли к выводу, что феназопиридин является эффективным и безопасным обезболивающим средством при цистоскопии [13].

ФЕНАЗОПИРИДИН В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Вегетативная дисрефлексия (ВД) — потенциально опасное для жизни состояние, которое характеризуется гиперактивацией симпатической нервной системы в ответ на афферентный сигнал, возникающий в результате травмы спинного мозга. Оно проявляется головной бо-

лью, потоотделением, приливами, внезапной и стойкой артериальной гипертензией, рефлекторной брадикардией. Наиболее частые причины приступа ВД — растяжение кишечника или мочевого пузыря в ходе уродинамики [9]. F.A. Paola et al. (2003) наблюдали положительный эффект 2-дневного приема феназопиридина для купирования приступов ВД у 36-летнего мужчины с тетраплегией и повышением АД, вызванных циститом [14].

Лучевая терапия является частью комплексного лечения примерно у двух третей больных онкологическими заболеваниями. Одним из осложнений лучевой терапии является лучевой цистит, который значительно снижает качество жизни онкологических больных. Актуальность проблемы обусловлена увеличением использования лучевой терапии и растущим числом выживших больных раком. Хронический радиационный цистит чаще всего возникает после облучения опухолей простаты, колоректального отдела, мочевого пузыря и органов малого таза. При отсутствии инфекции феназопиридин может быть использован для лечения дизурии при радиационном цистите [15, 16].

БЕЗОПАСНОСТЬ ФЕНАЗОПИРИДИНА

При использовании феназопиридина по показаниям и в соответствии с курсом, рекомендованным в инструкции по медицинскому применению препарата, частота развития нежелательных реакций — редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [1].

Анемия и метгемоглобинемия являются противопоказаниями для применения феназопиридина [2]. Метгемоглобинемией называется состояние, при котором в крови определяется более 1% метгемоглобина. Метгемоглобинемия бывает врожденной и приобретенной. Приобретенная метгемоглобинемия развивается в результате действия на организм некоторых лекарств, промышленных и экотоксикантов, которые либо непосредственно окисляют железо, входящее в структуру гемоглобина, либо метаболизируют в организме с образованием реактивных продуктов, обладающих этим свойством [17]. Индуцированная феназопиридином метгемоглобинемия встречается относительно редко, и за последние 35 лет в мире было зарегистрировано менее 10 случаев заболевания [17].

При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6Ф-ДГ) феназопиридин следует принимать с осторожностью [2]. Наследственное нарушение активности или недостаточность Г-6Ф-ДГ приводит к гемолитической анемии. Было доказано неблагоприятное воздействие на лиц с дефицитом Г-6Ф-ДГ дапсона, метилтиониния хлорида (метиленовый синий), нитрофурантоина, феназопиридина, примакина, расбуриказы и толония хлорида (толуидиновый синий) [18].

Данных, свидетельствующих о наличии у феназопиридина тератогенного действия в эксперименте, не получено при назначении совместно с сульфацином крысам в дозе до 110 мг/кг/сут и кроликам в дозе до 39 мг/кг/сут [2]. Опубликованы данные клинических наблюдений за 50 282 парами мать — ребенок, в которых документирован прием феназопиридина в 1109 случаях во время беременности, из них в 219 — в I триместре. Полученные результаты показали отсутствие увеличения количества пороков развития и неблагоприятных эффектов. По шкале рисков для плода по FDA при применении лекарств беременными женщина-

ми феназопиридин отнесен к категории В [19]. Неизвестно, выводится ли феназопиридин с грудным молоком, поэтому не рекомендуется его применение во время грудного вскармливания [1, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феназопиридин — единственный уроанальгетик, оказывающий прямое местное анестезирующее действие на слизистую мочевыводящих путей. Он нашел применение в качестве обезболивающего при циститах, лучевых циститах, хирургических вмешательствах на нижних мочевых путях (слинговые операции), цистоскопии, хромоцистоскопии. Феназопиридин обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности при использовании по зарегистрированным медицинским показаниям.

Литература/References

1. Регистрационное удостоверение ЛП-004703 от 15.02.2018 препарата Феназалгин® (Феназопиридин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства АО «Нижфарм». (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00e962ec-354a-44b8-a5a0-91287ddeec52&t= (дата обращения 21.04.2020). [Registration certificate LP-004703 dated 02.15.2018 of the drug Phenazalgin® (Phenazopyridine), film-coated tablets manufactured by Nizhpharm JSC. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00e962ec-354a-44b8-a5a0-91287ddeec52&t= (accessed 04.21.2020) (in Russ.)].
2. Zelenitsky S.A., Zhanel G.G. Phenazopyridine in urinary tract infections. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7–8):866–868. DOI: 10.1177/106002809603000727.
3. Phenazopyridine. (Electronic resource). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenazopyridine> (access date 21.04.2020).
4. Aizawa N., Wyndaele J.-J. Effects of phenazopyridine on rat bladder primary afferent activity, and comparison with lidocainelidocaine and acetaminophen. *NeuroUrol. Urodynam* 2010;29:1445–1450.
5. Phenazopyridine. Medically review written by Cerner Multum Apr 14, 2020. (Electronic resource). URL: <http://www.drugs.com/mtm/phenazopyridine.html> (access date 20.04.2020).

6. Deepalatha C., Deshpande N. A comparative study of phenazopyridine (Pyridium) and Cysone as short term analgesic in uncomplicated urinary tract infection, *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011;3(Suppl 2):224–226.
7. Marcellin-Jimenez G., Angeles A.P., Martinez-Rossier L. et al. Ciprofloxacin Bioavailability is Enhanced by Oral Co-Administration with Phenazopyridine *Clin. Drug Investig.* 2006;26:323.
8. Куприянов Ю.А., Гвоздев М.Ю., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Современные методы лечения недержания мочи: петлевые операции и мини-слинги (часть 1). *Вестник урологии.* 2014;1:26–40. [Kupriyanov Yu.A., Gvozdev M.Yu., Kasyan G.R., Pushkar D. Yu. Modern methods of treating urinary incontinence: loop operations and mini-slings (part 1). *Vestnik urologii.* 2014;1:26–40 (in Russ.)].
9. Dueñas-García O.F., Patterson D., de la Luz Nieto M. et al. Voiding Function After Midurethral Slings With and Without Local Anesthetic: Randomized Controlled Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(1):56–60.
10. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика: монография. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. Functional urology and urodynamics: a monograph. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.)].
11. Rehfuß A., Mahon J., Sorokin I. et al. Phenazopyridine: A Preoperative Way to Identify Ureteral Orifices. *Urology.* 2018;115:36–38. DOI: 10.1016/j.urology.2018.02.023.
12. Strom E.M., Chaudhry Z.Q., Guo R. et al. Effectiveness of Assessing Ureteral Patency Using Preoperative Phenazopyridine. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000540.
13. Tae Nam Kim, Moon Kee Chung. A Randomized, Prospective, Placebo/Controlled Study for the Effect of Phenazopyridine HCl on Pain Perception following Cystoscopy. *Korean J Urol.* 2006;47:97–100.
14. Paola F.A., Sales D., Garcia-Zozaya I. Phenazopyridine in the management of autonomic dysreflexia associated with urinary tract infection. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(4):409–411.
15. Berkey F.J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(4):381–394.
16. Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C., Anscher M.S. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1257–1280.
17. Murphy T., Fernandez M. Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use. *Int J Emerg Med.* 2018;11(1):45.
18. Youngster I., Arcavi L., Schechmaster R., Akayzen Y. et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713–726.
19. Lee M., Bozzo P., Einarson A., Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2008;54(6):853–854.
20. Phenazopyridine. *LactMed.* (Electronic resource). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501505/> (access date 18.04.2020).

Сведения об авторе:

Карпов Евгений Иванович — к.м.н., врач-уролог, ORCID iD 0000-0003-0210-0235.

ГБУРО «Городская клиническая поликлиника № 6». Российская Федерация, 390005, г. Рязань, ул. Гагарина, д. 53.

Контактная информация: Карпов Евгений Иванович, e-mail: urologkarpov@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.02.2020.

About the author:

Evgeniy I. Karpov — MD, PhD, urologist, ORCID iD 0000-0003-0210-0235.

City Clinical Polyclinics No. 6. 53, Gagarin str., Ryazan, 390005, Russian Federation.

Contact information: Карпов Евгений Иванович, e-mail: urologkarpov@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 10.02.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-122-127

Особенности использования экстрактов *Serenoa repens* при долговременной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Д.А. Охоботов^{1,2}, П.С. Козлова¹¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия²МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена механизмам действия и клинической эффективности гексановых экстрактов плодов *Serenoa repens* в лечении и профилактике развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), назначаемых в течение длительного времени, — т. е. тем аспектам терапии ДГПЖ, включая профилактику, которые остаются дискуссионными. Феномен нон-респондеров, которые не отвечают на проводимую терапию или отказываются от нее, также остается открытым. Описаны наиболее часто встречающиеся ярко выраженные побочные эффекты и остальные факторы, являющиеся причиной отказа пациентов от назначаемой терапии. Упомянуты основные патогенетические механизмы ДГПЖ. Подробно рассмотрены факторы прогрессии ДГПЖ и возможности действия гексановых экстрактов плодов *S. repens* на симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП). Наиболее ярко выраженные эффекты наблюдаются у препаратов, содержащих наибольшую концентрацию жирных кислот, каковым является препарат Пермиксон. Проведена оценка основных клинических плацебо-контролируемых исследований препарата Пермиксон, и показана его эффективность в контроле СНМП и прогрессии ДГПЖ у пациентов с невыраженной симптоматикой ДГПЖ, на начальных стадиях аденомы, при неярких проявлениях заболевания, при появлении признаков сопутствующего простатита, а также у лиц, считающих обязательным сохранение половой функции.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гексановый экстракт плодов *Serenoa repens*, Пермиксон.

Для цитирования: Охоботов Д.А., Козлова П.С. Особенности использования экстрактов *Serenoa repens* при долговременной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):122–127. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-122-127.

Features of the use of *Serenoa repens* extracts in the long-term therapy of benign prostatic hyperplasia

D.A. Okhobotov^{1,2}, P.S. Kozlova¹¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation²Moscow Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is devoted to the mechanisms of action and clinical efficacy of *Serenoa repens* hexane extracts in assigned long-term therapy and prevention of benign prostatic hyperplasia (BPH) progression, since some BPH therapy aspects, as prophylaxis, remain controversial. The issue phenomenon of non-responders (do not respond to or refuse therapy) also remains open. The most common pronounced adverse events and other factors resulting in patient refusal to assigned therapy are described. The main pathogenetic BPH mechanisms are mentioned. BPH progression factors and possibilities of *S. repens* hexane extracts action on the lower urinary tract symptoms (LUTS) are considered in detail. The most pronounced effects are observed in agents containing the highest concentration of fatty acids, in particular, in the drug Permixon. The evaluation of the main clinical placebo-controlled studies of Permixon was conducted. The drug Permixon is an effective agent to control the LUTS and BPH growth progression in patients with indolent BPH symptoms, primary adenoma, mild disease signs, signs of concomitant prostatitis, as well as in persons who consider it mandatory to preserve sexual function.

Keywords: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, *Serenoa repens* hexane extract, Permixon.

For citation: Okhobotov D.A., Kozlova P.S. Features of the use of *Serenoa repens* extracts in the long-term therapy of benign prostatic hyperplasia. Russian Medical Review. 2020;4(2):122–127. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-122-127.

ВВЕДЕНИЕ

При назначении терапии аденомы предстательной железы (ПЖ) у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) выделяются несколько

краткосрочных и долгосрочных целей. К краткосрочным относятся устранение СНМП, улучшение скорости мочеиспускания, а также улучшение качества жизни. Долгосрочными целями являются стойкое улучшение симптоматики, профилактика прогрессирования заболевания, поддержа-

ние достигнутой скорости мочеиспускания, уменьшение объема ПЖ и, конечно же, снижение риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства [1, 2].

Разработанные схемы консервативного лечения ДГПЖ достаточно хорошо изучены, возможные побочные эффекты проанализированы, тем не менее некоторые аспекты терапии, например профилактика, остаются дискуссионными. Феномен нон-респондеров, которые не отвечают на проводимую терапию или отказываются от нее, также остается открытым. Чаще всего эти пациенты прекращают принимать препараты ввиду ярко выраженных побочных эффектов, недостаточной эффективности, а также невозможности применения данных групп препаратов из-за их приема по поводу других сопутствующих заболеваний. Наиболее часто возникновение побочных эффектов связано с действием α -адреноблокаторов, особенно у пациентов с отягощенным соматическим статусом. Так, например, при лечении гипертонической болезни тамсулозин усиливает эффект гипотензивной терапии и провоцирует ортостатические коллапсы. В сочетании комплексной терапии с ингибиторами фосфодиэстеразы также возможно возникновение ортостатической гипотензии. Известным побочным действием α -адреноблокаторов является нарушение сексуальной функции в виде ретроградной эякуляции, что вносит существенный дискомфорт в жизнь многих пациентов [3]. Нежелательные эффекты свойственны и второй, наиболее известной группе препаратов — ингибиторам 5α -редуктазы, которые чаще всего влияют на сексуальную функцию, снижая либидо, вызывая эректильную дисфункцию (ЭД) и, реже, нарушения эякуляции или уменьшение объема спермы [4–6].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДГПЖ

На данный момент существует несколько теорий патогенеза ДГПЖ: увеличение активности фермента 5α -редуктазы [7, 8]; дефицит тестостерона и дисбаланс соотношения «тестостерон/эстрогены» [9]; влияние гормонов и факторов роста, усиливающие пролиферацию клеток, в частности инсулина и инсулиноподобного фактора роста [10–13]; хроническое нарушение кровоснабжения ПЖ [14]; дефицит витамина D и нарушение его антипролиферативной регуляции апоптоза и ангиогенеза [15]; нарушенный уровень гормонов щитовидной железы [16]; мужской гипогонадизм [17, 18].

Процесс инициации и прогрессии пролиферативной активности ткани ПЖ может сильно усугубляться под действием некоторых сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром [19].

Сопутствующие ДГПЖ ирритативные нарушения мочеиспускания связывают с андрогенным дефицитом и хронической ишемией тазовых органов [20].

Воздействие на различные звенья патогенеза составляет основу успешной медикаментозной терапии. Важной задачей профилактической терапии ДГПЖ является предотвращение прогрессии роста аденомы, развития острой задержки мочи и воспалительных изменений в ПЖ. Выделяют несколько маркеров риска прогрессии ДГПЖ: возраст старше 50 лет, тяжесть СНМП, снижение скорости мочеиспускания (Q_{max}), объем ПЖ (>30 мл), уровень простат-специфического антигена (ПСА) >1,5 нг/мл. К возникно-

ванию СНМП приводят несколько патофизиологических факторов: трофический, гормональный, рецепторный, сосудистый, иммунный, воспалительный, уродинамический, а также фактор повышенной активности вегетативной нервной системы [21–23].

Говоря о трофическом факторе прогрессии, считают, что при обнаружении пролиферативных центров I, II, III стадии пролиферативной активности консервативная терапия ингибиторами 5α -редуктазы будет эффективна, т. к. сохраняется субстрат для действия этой группы препарата, но при этом высок риск рецидива после трансуретральной резекции, а при выявлении IV и V стадии следует отдать предпочтение оперативному вмешательству, т. к. при нем расширяется просвет уретры и резецируется большое количество перерастянутых атрофичных ацинусов в сохраняемой части железы [24].

Немаловажным фактором прогрессирования ДГПЖ является постоянное активное влияние андрогенов на ее функциональную ткань. Постоянная стимуляция андрогеновых рецепторов при прогрессии ДГПЖ необходима для роста и функции ткани ПЖ, путем трансактивации домена, который закодирован в первом экзоне гена *AR* (Xq 11–12) [25–27]. При исследовании полиморфизма генов, кодирующих 5α -редуктазу 2 типа (*SRD 5A1* и *SRD 5A2*), было установлено, что имеется тесная взаимосвязь между выраженностью полиморфизма генов, объемом ДГПЖ, эффективностью проводимой антиандрогенной терапии и концентрацией половых гормонов и их метаболитов [28, 29]. Известно, что α_1 -адренорецепторы непосредственно принимают участие в процессе действия внутриклеточных эффекторов, которые влияют на объем и тонус гладкомышечных элементов ПЖ, что объясняет явный результат их активации [30].

Особенностью иммунных факторов прогрессии заболевания является то, что они формируют порочный круг. Происходит активация иммунных клеток, которые продуцируют и выбрасывают в кровь провоспалительные цитокины, что приводит к увеличению воспалительных клеток. Воспалительная реакция ведет к повреждению эпителиальных и стромальных клеток, а затем к их пролиферации и чрезмерному производству внеклеточного матрикса, результатом которого становится запуск аутоиммунных процессов. Клинически это проявляется кальцификацией с обструкцией ацинусов, что помогает в диагностике при подозрении на воспаление ПЖ [31].

Терапия ДГПЖ

При ДГПЖ без ЭД наиболее эффективным вариантом лечения является комбинация α_1 -адреноблокатора и ингибитора 5α -редуктазы. При ДГПЖ с ЭД двух- и трехкомпонентная комбинация с включением ингибитора фосфодиэстеразы-5 обеспечивает существенное улучшение эректильной функции и СНМП, обусловленных ДГПЖ. Показано, что многокомпонентные схемы терапии не сопровождаются значимым увеличением частоты побочных реакций [32].

Среди средств, используемых для лечения ДГПЖ, препараты растительного происхождения занимают особое место. В наши дни активно исследуются средства на основе растительных экстрактов, которые считаются более щадящими и безопасными для применения у некоторых групп пациентов, вынужденных получать

Таблица 1. Эквивалентное содержание свободных жирных кислот в препаратах *S. repens* [37]**Table 1.** Equivalent content of free fatty acids in the agents with *S. repens* extracts [37]

Препарат Drug	Содержание свободных жирных кислот, % Content of free fatty acids, %	Метилвые и этиловые эфиры, % Methyl and ethyl esters, %	Длинноцепочечные эфиры, % Long-chain esters, %	Глицериды, % Glycerides, %
Пермиксон* Permixon*	80,7	2,5	1,36	6,8
Простерен Prosteren	74,0	3,7	1,3	10,8
Саба Saba	70,25	2,85	1,2	14,4
Рилапрост Rilaprost	68,8	2,4	1,0	21,43
Простресс Prostress	68,4	9,5	1,2	10,6
Квантерра простат Quanterra prostate	63,1	6,3	1,03	19,55
Простамол Уно* Prostamol Uno*	59,3	12,6	0,97	15,37

Примечание. * – препарат зарегистрирован в РФ.

Note. * – the drug is registered in the Russian Federation.

консервативную терапию в течение длительного времени. Наиболее известными такими препаратами являются экстракты *Cucurbita pepo* (семена тыквы), *Hypoxis rooperi* (южноафриканская звездная трава), *Pygeum africanum* (кора африканской сливы), *Secale cereale* (ржаная пыльца) и *Serenoa repens* (вееролистная пальма). Из вышеупомянутых растительных препаратов гексановый экстракт *S. repens* оценивают как лекарственный препарат с признанной эффективностью и безопасностью [33].

Выделяют несколько возможных механизмов действия гексановых экстрактов *S. repens*, которые могут обуславливать применение данных лекарственных средств в лечении ДГПЖ. Они ингибируют синтез простагландинов в ПЖ; снижают секрецию глобулина, связывающего половой гормон в печени; обладают цитотоксическим влиянием на клетки ПЖ; оказывают блокирующее действие на андрогеновые рецепторы; ингибируют пролиферацию простатического эпителия, индуцированного факторами роста, а также уменьшают активность 5 α -редуктазы [34]. Считается, что гексановые экстракты *S. repens* ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов за счет блокады каскада арахидоновой кислоты, снижают экспрессию различных генов, участвующих в воспалительном процессе, стимулируют экспрессию противовоспалительных факторов, уменьшают количество иммунных клеток (В-лимфоцитов и т. д.) и концентрацию интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α . Гексановые экстракты *S. repens* оказывают действие не только на активность 5 α -редуктазы, но и на различные фазы метаболизма андрогенов и тормозят связывание дигидротестостерона с андрогеновыми рецепторами, что объясняет его антиандрогенный эффект, который, кроме того, еще обусловлен уменьшением количества эстрогеновых рецепторов в ПЖ и снижением стимуляции пролактином гиперпластических процессов [35].

Экстракт *S. repens* обладает свойствами блокатора α_1 -адренорецептора. Антихолинергические средства широко используются для лечения гиперактивного мочевого пузыря; следовательно, ингибирование мускариновых рецепторов может быть новым фармакологическим действием экстрактов на нижние мочевые пути для облегчения раздражающих и обструктивных симптомов дизурии при ДГПЖ и СНМП [36].

Клиническая эффективность препаратов *S. repens* базируется на процентном содержании свободных жирных кислот. Препаратом, содержащим наибольшее количество свободных жирных кислот, является гексановый экстракт *S. repens* — Пермиксон («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция) (табл. 1) [37].

При этом доказана селективность его действия на клетки ПЖ [38]. Эксперимент *in vivo* показал, что Пермиксон является эффективным двойным ингибитором активности изофермента 5 α -редуктазы в ПЖ. В отличие от других ингибиторов 5 α -редуктазы Пермиксон индуцирует этот эффект, не оказывая влияния на способность клеток секретировать сывороточный ПСА, что позволяет продолжать использовать этот лабораторный показатель для онкоскрининга [39].

Опыты *in vitro* продемонстрировали, что почти все гены, связанные с воспалением, были экспрессированы на изначальном уровне в культивируемых клетках *in vitro* и первичных культурах (интерлейкин 6, CCL-5, CCL-2, циклооксигеназа 2 и индуцируемая NO-синтаза), а затем подавлены воздействием препарата Пермиксон, что подтверждает важное для клиницистов противовоспалительное действие [40, 41].

Было проведено большое количество краткосрочных и долговременных клинических исследований, изучавших точки действия препарата Пермиксон на разные элементы патогенеза ДГПЖ. В одном из долговременных клинических испытаний было задействовано 97 пациен-

тов, которым проводили терапию препаратом Пермиксон (320 мг/день) или плацебо в течение 6 мес. В ходе исследования было показано, что в основной группе средняя выраженность воспаления и агрессивности достоверно снизилась с 1,55 на исходном уровне соответственно до 0,79 ($p=0,001$) и 0,87 ($p=0,001$) при последующей биопсии. В контрольной группе в среднем воспаление оценивалось в 1,44 балла при первой биопсии и 1,23 балла — при второй. Средняя оценка агрессивности составила 1,09 и 0,89 соответственно. Статистическая значимость не была обнаружена ($p=0,09$ и $p=0,74$). Среднее снижение всех показателей воспаления было статистически выше у пациентов, принимающих Пермиксон, по сравнению с контрольной группой. Иммуногистохимическое окрашивание показало значительное изменение экспрессии исследуемых антител у пациентов, которым проводили терапию препаратом Пермиксон, по сравнению с первой биопсией. В группе плацебо при второй биопсии не было обнаружено существенных отличий [42].

В другом наблюдении, в ходе полугодового двойного слепого рандомизированного исследования эквивалентности, сравнивали эффект препарата Пермиксон (320 мг/день) с эффектом ингибитора 5 α -редуктазы (финастерид, 5 мг/день) у 1098 мужчин с умеренной ДГПЖ с использованием шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score — Международная шкала оценки простатических симптомов) в качестве основного оценочного критерия. Оба препарата снизили показатель IPSS (-37% и -39% соответственно), субъективно улучшили качество жизни (на 38 и 41%) и увеличили пиковую скорость потока мочи (+25% и +30%; $p=0,035$). Финастерид заметно уменьшил объем ПЖ (-18%) и уровень ПСА в сыворотке (-41%); а Пермиксон улучшил симптомы с небольшим влиянием на объем (-6%) и без изменений уровня ПСА. В отношении препарата Пермиксон не было зафиксировано выраженных побочных эффектов [43].

Целью двойного слепого рандомизированного исследования F. Debruyne (2002) было оценить эквивалентную эффективность тамсулозина и препарата Пермиксон ($n=704$, IPSS>10) в течение года. При этом показатели анкет IPSS, QoL (Quality of Life — качество жизни) и Q_{max} при урофлоуметрии оценивали на исходном уровне и в течение 1 года. Объем ПЖ и ПСА измеряли в начале и в конце терапии. Анализ полученных результатов был выполнен для 542 пациентов (тамсулозин: $n=273$; Пермиксон: $n=269$). Через 12 мес. IPSS снизился на 4,4 балла в каждой группе, и никаких различий не наблюдалось ни в улучшении раздражающих, ни в улучшении обструктивных симптомов. Увеличение Q_{max} было одинаковым в обеих группах лечения (тамсулозин: +1,9 мл/с; Пермиксон: +1,8 мл/с). ПСА оставался стабильным, в то время как объем ПЖ немного уменьшился у пациентов, получавших Пермиксон. Это исследование продемонстрировало, что Пермиксон и тамсулозин эквивалентны при лечении СНМП у мужчин с ДГПЖ при долговременной терапии в течение года [44].

Подобное исследование ($n=124$, IPSS \geq 10) (2004) подтвердило эквивалентную эффективность препарата Пермиксон и тамсулозина. Через 12 мес. общий IPSS снизился на 7,8 у пациентов, принимавших Пермиксон, и на 5,8 ($p=0,051$) у принимавших тамсулозин; симптомы раздражения значительно улучшились ($p=0,049$): -2,9 против -1,9 с в пользу препарата Пермиксон уже че-

Таблица 2. Сравнительные эффекты α -адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы и гексанового экстракта *S. repens*

Table 2. Comparative effects of α -adrenergic blocking agents, 5 α -reductase inhibitors and *S. repens* hexane extract

Параметр Parameter	α -адреноблокатор α -adrenergic blocking agents	Ингибиторы 5 α -редуктазы 5 α -reductase inhibitors	Гексановый экстракт <i>S. repens</i> Hexane extract <i>S. repens</i>
Противовоспалительные эффекты Anti-inflammatory effects	-	-	++
Влияние на динамический компонент Impact on the dynamic component	+	-	-
Ингибирование 5 α -редуктазы Inhibition of 5 α -reductase	-	+	+
Ингибирование факторов роста Inhibition of growth factors	-	+	+
Селективность Selectivity	-	-	+
Не влияет на уровень ПСА Does not affect PSA level	+	-	+
Быстрота действия Action speed	+++	+	+
Влияние на прогрессирование болезни Impact on the disease progression	-	+	+
Уменьшение объема ПЖ Prostate volume reduction	-	++	+
Побочные эффекты, оказывае- мые на половую жизнь Adverse events in sexual life	+	+	-

рез 3 мес., и эффект сохранялся до конца исследования ($p=0,03$) [45].

Долгосрочное исследование Y.A. Pytel et al. (2002) оценивало эффективность и переносимость препарата Пермиксон (320 мг/день) в течение 2 лет ($n=155$). В сроки 6, 12, 18 и 24 мес. оценивались состояние по шкале IPSS, качество жизни и половая функция, а также уродинамические и биологические показатели. IPSS и качество жизни значительно улучшались с каждым разом по сравнению с исходным уровнем. В конце лечения было отмечено значительное улучшение Q_{max} по сравнению с началом исследования. Размер ПЖ уменьшился. Сексуальная функция оставалась стабильной в течение первого года лечения и значительно улучшилась ($p=0,001$) в течение второго года. Уровень ПСА не менялся. Улучшение показателей эффективности началось через 6 мес. и сохранялось до 24 мес. Эти данные демонстрируют долгосрочную эффективность и переносимость препарата Пермиксон и подтверждают целесообраз-

ность его использования при неосложненной симптоматической ДГПЖ (табл. 2) [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги множества проведенных исследований, следует упомянуть о метаанализе Vela-Navarrete, проведенном в 2018 г. и содержащем подробный обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых сообщается об эффективности и безопасности препарата Пермиксон. Анализ опирается на 27 исследований (с общим числом пациентов 5800), при этом 15 из них были клиническими рандомизированными и 12 — обсервационными. Основными критериями, представлявшими интерес, были СНМП. По результатам, представленным в данном обзоре, Пермиксон оказался значительно эффективнее, чем плацебо, для уменьшения проявления никтурии (взвешенная разность средних (ВРС) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) -0,98–0,31; $p < 0,001$). По данным опросника IPSS, эффективность препарата Пермиксон была сопоставима с эффективностью тамсулозина (ВРС 0,57; 95% ДИ -0,27–1,42; $p = 0,18$) и финастериды (ВРС 0,46; 95% ДИ -0,41–1,34; $p = 0,3$). Отмечено увеличение Q_{\max} , причем показатели урофлоуметрии указывают на большую эффективность гексанового экстракта *S. repens*, чем плацебо (ВРС 2,75; 95% ДИ 0,57–4,93; $p = 0,01$). Отмечен также сопоставимый эффект Пермиксона с тамсулозином (ВРС -0,02; 95% ДИ -0,71–0,66; $p = 0,95$). При этом наблюдалось уменьшение объема ПЖ [47].

Сравнительные эффекты α -адреноблокаторов, ингибиторов 5α -редуктазы и гексанового экстракта *S. repens* указаны в таблице 2. Таким образом, α -адреноблокаторы наиболее быстро действуют на уменьшение СНМП, т. е. активно влияют на динамический компонент, а также начинают действовать быстрее других препаратов. Ингибиторы 5α -редуктазы наиболее выражено уменьшают объем ПЖ. Гексановый экстракт *S. repens*, в отличие от α -адреноблокаторов и ингибиторов 5α -редуктазы, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, селективен, не влияет на уровень ПСА (как и α -адреноблокаторы), уменьшает прогрессирование ДГПЖ (в одинаковой степени с ингибиторами 5α -редуктазы), объем ПЖ (в меньшей степени, чем ингибиторы 5α -редуктазы) [48], а также, и это является его большим преимуществом, не вызывает нарушений сексуальной функции мужчин, которые наблюдаются при применении других групп лекарственных средств.

Следовательно, препараты экстракта *S. repens* целесообразно применять у больных с невыраженной симптоматикой ДГПЖ, на начальных стадиях аденомы, при неярых проявлениях заболевания, при появлении признаков сопутствующего простатита, а также у лиц, считающих обязательным сохранение половой функции. Главной целью долговременной терапии данным препаратом является предотвращение возникновения осложнений, таких как острая задержка мочи и обострение хронического простатита.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Пьер Фабр Медикамент» за предоставление полных текстов иностранных статей, необходимых для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to Pierre Fabre Medication for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

- Madersbachera S., Alivizatos G., Nordling J. et al. EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines). *European Urology*. 2004;46:547–554. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
- McVary K.T. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2007;29(3):387–398. DOI: 10.1016/S0149-2918(07)80077-4.
- Van Dijk M.M., de la Rosette J.J., Michel M.C. Effects of alpha — adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*, 2006;66:287–301. DOI: 10.2165/00003495-200666030-00002.
- McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:2387–2398. DOI: 10.1056/NEJMoa030656.
- Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008;179:616–616. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.084.
- Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57:123–131. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.
- Van der Sluis T.M., Vis A.N., van Moorstelaar R.J. et al. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part. I: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *BJU Int*. 2012;109(2):176–182. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10651.x.
- Shidaifat F., Lin Y.C. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. *Life Sci*. 2012;91(5–6):194–198. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.07.012.
- Тюзинов И.А., Братчиков О.И., Михайлов Д.В. и др. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;1:14–18. [Tyuzikov I.A., Bratchikov O.I., Mikhailov D.V. et al. The role of age-related androgen deficiency in the pathogenesis of prostate adenoma. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2016;1:14–18 (in Russ.).]
- Vikram A., Jena G. Role of insulin and testosterone in prostatic growth: who is doing what? *Med Hypotheses*. 2011;76(4):474–478. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.11.024.
- Hammarsten J., Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2011;8(9):483–494. DOI: 10.1038/nrurol.2011.112.
- Wang Z., Olumi A.F. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011;82(4–5):261–271. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
- Gacci M., Corona G., Vignozzi L. et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115(1):24–31. DOI: 10.1111/bju.12728.
- Berger A.P., Horninger W., Bektic J. et al. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? *BJU Int*. 2006;98(3):587–590. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06306.x.
- Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia — a review. *Can J Urol*. 2013;20(4):6820–6825. PMID: 23930605.
- Eldhose A., Nandeesh H., Dorairajan L.N. et al. Thyroid and parathyroid hormones in benign prostatic hyperplasia. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(2):94–96. DOI: 10.1080/09674845.2016.1173333.
- Yassin A., Nettleship J.E., Talib R.A. et al. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male*. 2016;19(1):64–69. DOI: 10.3109/13685538.2015.1126573.
- Moore A., Butcher M.J., Köhler T.S. Testosterone replacement therapy on the natural history of prostate disease. *Curr. Urol. Rep*. 2015;16(8):ID 51. DOI: 10.1007/s11934-015-0526-6.
- Hammarsten J., Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2011;8(9):483–494. DOI: 10.1038/nrurol.2011.112.
- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Мкртчян К.Г. и др. Андрогены и хроническая ишемия — два независимых патогенетических фактора развития ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;2:20–26. [Kirpatovskiy V.I., Wise I.S., Mkrtychyan K.G. et al. Androgens and chronic ischemia are two independent pathogenetic factors for the development of BPH. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2014;2:20–26 (in Russ.).]
- McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387–2398. DOI: 10.1056/NEJMoa030656.
- Djavan B., Waldert M., Ghawidel C., Marberger M. Benign prostatic hyperplasia progression and its impact on treatment. *Curr Opin Urol*. 2004;44:45–50. DOI: 10.1097/00042307-200401000-00010.
- Emberton M., Fitzpatrick J.M., Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. *BJU Int*. 2011;107:876–880. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.10041.x.

24. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;(1):18–22. [Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morphological changes in prostate tissue with benign hyperplasia. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010;(1):18–22 (in Russ.).]
25. Konwar R., Chattopadhyay N., Bid H.K. Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2008;102:536–544. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07667.x.
26. Zeegers M.P., Kiemeny L.A., Nieder A.M., Ostrer H. How strong is the association between CAG and GGN repeat length polymorphisms in the androgen receptor gene and prostate cancer risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1765–1771.
27. Kramer G., Steiner G.E., Handisurya A. et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002;52(1):43–58. DOI: 10.1002/pros.10084.
28. Gu X., Na R., Huang T. et al. SRD5A1 and SRD5A2 are associated with treatment for benign prostatic hyperplasia with the combination of 5 α -reductase inhibitors and α -adrenergic receptor antagonists. *J Urol* 2013;190(2):615–619. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.024.
29. Ryl A., Rotter I., Grzywacz A. et al. Molecular Analysis of the SRD5A1 and SRD5A2 Genes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia with Regard to Metabolic Parameters and Selected Hormone Levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(11):1318–1322. DOI: 10.3390/ijerph14111318.
30. Hennenberg M., Stief C.G., Gratzke C. Prostatic α 1-adrenoceptors: new concepts of function, regulation, and intracellular signaling. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33(7):1074–1085. DOI: 10.1002/nau.22467.
31. Ficarra V. Is chronic prostatic inflammation a new target in the medical therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostate hyperplasia (BPH)? *BJU Int*. 2013;112(4):421–422. DOI: 10.1111/bju.12177.
32. Камалов А.А., Тахирзаде А.М. Подходы к медикаментозному лечению пациентов с высоким риском прогрессирования доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от сопутствующей эректильной дисфункции. *Урология*. 2018;3:70–77. DOI: 10.18565/urology.2018.3.70-77. [Kamalov A.A., Tahirzade A.M. Approaches to medical treatment of patients with a high risk of progression of benign prostatic hyperplasia depending on concomitant erectile dysfunction. *Urologiya*. 2018;3:70–77 (in Russ.).] DOI: 10.18565/urology.2018.3.70-77.
33. Bartram W. European Union herbal monograph on Serenoa repens. European Medicines Agency; 2016.
34. Oelke M., Bachmann A., Descalzeau A. et al. EAU guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms, including benign prostatic obstruction. EAU guidelines; 2013.
35. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation. *European Urology Supplements*. 2013;12:116–122. DOI: 10.1016/j.eur-sup.2013.08.003.
36. Suzuki M., Ito Y., Fujino T. et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(3):271–281. DOI: 10.1038/aps.2009.1.
37. Scaglione F. How to Choose the Right Serenoa repens Extract. *European Urology Supplements*. 2015;14(9): e1464–e1469. DOI: 10.1016/S1569-9056 (15) 30501-7.
38. Bayne C.W., Ross M., Donnelly F., Habib F.K. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on the prostate. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):876–881. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67330-2.
39. Bayne C.W., Donnelly F., Ross M., Habib F.K. Serenoa repens (Permixon): a 5 α -reductase types I and II inhibitor—new evidence in a coculture model of BPH. *Prostate*. 1999;40(4):232–241. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(19990901)40:4<232::AID-PROSA>3.0.CO;2-0.
40. Silvestri I., Cattarino S., Agliano A. et al. Effect of Serenoa repens (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10:11. DOI: 10.1186/1476-9255-10-11.
41. Bernichtein S., Pigat N., Camparo P. et al. Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia. *Prostate*. 2015;75(7):706–722. DOI: 10.1002/pros.22953.
42. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. The effect of hexanic extract of Serenoa repens on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol*. 2019 Mar;37(3):539–544. DOI: 10.1007/s00345-018-2409-1.
43. Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G. et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate*. 1996;29(4):231–240. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROSA>3.0.CO;2-E.
44. Debruyne F., Koch G., Boyle P. et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Prog Urol*. 2002;12(3):384–392; discussion 394. PMID: 12189744.
45. Debruyne F., Boyle P., Calais Da Silva F. et al. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients—PERMAL study subset analysis. *Eur Urol*. 2004;45(6):773–779; discussion 779–780. DOI: 10.1016/j.euro.2004.01.015.
46. Pytel Y.A., Vinarov A., Lopatkin N. et al. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of Serenoa repens in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Adv Ther*. 2002;19(6):297–306. DOI: 10.1007/bf02853175.
47. Vela-Navarrete R., Alcaraz A., Rodríguez-Antolín A. et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of Serenoa repens (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018;122(6):1049–1065. DOI: 10.1111/bju.14362.
48. Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S. et al. Permixon in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2000;45(3):259–266. DOI: 10.1002/1097-0045(20001101)45:3<259::aid-pros9>3.0.co;2-g.

Сведения об авторах:

^{1,2}Охоботов Дмитрий Александрович — к.м.н., врач-уролог, андролог, репродуктолог, старший преподаватель, заведующий учебной частью кафедры урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-6768-9004;

¹Козлова Полина Сергеевна — студентка 5-го курса факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0001-5346-3285.

¹МГУ имени М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1.

²МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова. 119192, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10.

Контактная информация: Охоботов Дмитрий Александрович, e-mail: 14072003m@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.11.2019.

About the authors:

^{1,2}Dmitriy A. Okhobotov — MD, PhD, urologist, andrologist, reproductive endocrinologist, Senior Lecturer, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, ORCID iD 0000-0002-6768-9004;

¹Polina S. Kozlova — 5 year student of Faculty of Fundamental Medicine, ORCID iD 0000-0001-5346-3285.

¹Lomonosov Moscow State University. 1, Leninskiye gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

²Moscow Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University. 27/10, Lomonosovskiy prosp., Moscow, 119192, Russian Federation.

Contact information: Dmitriy A. Okhobotov, e-mail: 14072003m@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 20.11.2019.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

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

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10—15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619—625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619—625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Review”

“Russian Medical Review” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1—4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10—15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481—492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.



XX КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

КАЗАНЬ 11-13 сентября 2020

Организаторы



При поддержке



WWW.CONGRESS-ROU.RU

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ Онкоурология
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Новые технологии в урологии и онкоурологии
- ◆ Новообразования органов мочеполовой системы в сочетании с МКБ, ДГПЖ и другими урологическими заболеваниями
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии и онкоурологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии
- ◆ Искусственный интеллект в медицине
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в онкоурологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

КЛЮЧЕВЫЕ ДАТЫ:

01 февраля 2020

Открытие электронной регистрации

01 февраля 2020

Начало приема тезисов

15 мая 2020

Окончание приема тезисов

15 июня 2020

Утверждение тезисов

28 июня 2020

Окончание ранней регистрации



ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
77% ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ¹**

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

**Уменьшает воспаление
Облегчает симптомы²**

Торговое название: Пермиксон. **МНН:** Пальмы ползучей плодов экстракт. **Показания:** для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. **Способ применения:** внутрь по 1 капс. 2 раза в день во время еды. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 18 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению (ПУ П N012687/02).

Реклама



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб, 15.
Тел: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com.

1. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary P *et al.* The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54 (6): 1379-84. 2. Latil A *et al.* Effects of hexanic extract of *Serenoa Repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75 (16): 1857-67.