

## ПРОФИЛАКТИКА ОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ СПАЕК БЛОКАТОРОМ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ВЕРАПАМИЛОМ

В клиническом исследовании продемонстрирована способность верапамила предотвращать образование послеоперационных спаек в брюшной полости пациенток, прооперированных по поводу невоспалительных заболеваний органов малого таза. Однократное интраоперационное орошение брюшной полости раствором верапамила является эффективным, безопасным и экономичным способом повышения репродуктивного потенциала женщин, подвергнутых хирургическому вмешательству по поводу вторичного бесплодия.

**Ключевые слова:** верапамил, перитонеальные спайки.

Социальная значимость проблемы определяется участием послеоперационных спаек в генезе кишечной непроходимости, трубно-перитонеального бесплодия и проч. [1, 2]. Функциональная активность фибробластов — основных клеток-строителей соединительной ткани — регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного кальция в качестве вторичного мессенджера [3–5]. В связи с этим очевидным представляется применение блокаторов медленных кальциевых каналов как нового, универсального, экономически доступного метода профилактики послеоперационных спаек, в частности в оперативной гинекологии.

**Цель исследования** — разработка методов клинического применения блокатора медленных кальциевых каналов верапамила для предупреждения послеоперационных спаек в оперативной гинекологии.

**Материал и методы исследования.** Клиническое исследование выполнено на базе Городской больницы № 8 г. Омска. Его дизайн одобрен локальным этическим комитетом. Факторы риска развития послеоперационных спаек выявлены ретроспективным анализом 128 историй болезни пациенток в возрасте от 17 до 48 лет (средний возраст  $32,17 \pm 0,75$  года). В группу проспективного наблюдения были включены 56 пациенток, оперированных лапаротомно и (или) лапароскопически по поводу невоспалительных гинекологических заболеваний, рандомизированные в 2 клинические группы методом «каждый второй» после получения добровольного согласия на участие в исследовании. У 28 пациенток на заключительном этапе хирургического вмешательства применяли орошение брюшной полости 0,25% водным раствором верапамила в дозе 0,1 мг/кг массы тела больной. Контролем служила группа из 28 больных с использованием традиционной методики интраоперационной профилактики послеоперационных спаек орошением брюшной полости 0,9% раствором хлорида натрия. За клинически значимое

принимали уменьшение числа вновь образованных либо рецидивировавших спаек при интраоперационном использовании верапамила как минимум на 20% от исходного. Возраст пациенток — от 19 до 44 лет, средний возраст  $27,15 \pm 1,02$  лет в основной и  $26,5 \pm 0,79$  лет в контрольной группах ( $p > 0,05$ ). Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по всем регистрируемым показателям. При проспективном наблюдении были использованы методы клинического обследования, предусмотренные «Отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (Москва, 1999 г.), а также цитологическое, микробактериологическое, иммунологическое, биохимическое исследование перитонеальной жидкости и ранняя контрольная лапароскопия. Отдаленные результаты оценивались: 1) по степени проходимости маточных труб при гистеросальпингографии через 3 и 6 месяцев после операции; 2) на основе жалоб, осмотра и общеклинического обследования через 1, 3 и 6 месяцев после операции; 3) по факту наступления беременности в течение года после проведенной операции.

В группе ретроспективного анализа на всех пациенток были составлены индивидуальные карты с регистрацией анамнеза, общего соматического и гинекологического статуса, клинико-генеалогических данных, результатов общеклинических и лабораторных методов.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программы Microsoft Excel и Statistica для Windows с применением параметрических и непараметрических методов. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критериев Шапиро — Уилки. Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона (или Спирмена, в случае наличия распределения, отличного от нормального). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При ретроспективном анализе ( $n = 128$ ) в качестве наиболее значимых факторов риска вторичного бесплодия выявлены (по мере убывания значимости): 1) хронические и острые воспалительные заболевания органов женской репродуктивной системы (ANOVA:  $\eta^2 x > 14,5\%$ ;  $p < 0,001$ ); 2) боли и (или) дискомфорт в области гениталий и нижней части живота (ANOVA:  $\eta^2 x > 12\%$ ;  $p < 0,001$ ); 3) перенесенные хирургические вмешательства на органах малого таза (ANOVA:  $\eta^2 x > 8\%$ ;  $p < 0,05$ ); 4) избыточная масса тела (ANOVA:  $\eta^2 > 5\%$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена взаимозависимость состояния репродуктивной функции в целом и интенсивности спаечного процесса в брюшной полости (ИСК:  $2If = 129,87$ ;  $2It = 16,92$ ;  $df = 9$ ;  $p < 0,001$ ). Выявлено значимое влияние интенсивности спаечного процесса на риск вторичного бесплодия (ANOVA:  $\eta^2 x = 13,1\%$ ;  $\eta x = 0,36$ ).

При оценке эффективности интраоперационной профилактики перитонеального спайкообразования раствором верапамила установлена способность препарата предотвращать чрезмерную активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда перитонеальной жидкости. Это проявлялось уменьшением в 2 раза ( $p < 0,05$ ) количества моноцитов, способных к трансформации в макрофаги, у пациенток основной группы ( $21 \pm 6,1\%$ ) по сравнению с группой контроля ( $42,7 \pm 6,9\%$ ). Отмечено закономерное увеличение ИЛ-1 $\beta$  и уменьшение ИЛ-6 в перитонеальной жидкости пациенток как основной, так и контрольной групп, статистически не различимое ( $p = 0,80$ ). Повышение содержания ФНО- $\alpha$  оказалось статистически значимым лишь в основной группе:  $61,55 \pm 31,4$  пг/мл до операции,  $317,9 \pm 106,1$  пг/мл после операции ( $p = 0,0322$ ). Известно, что высокие концентрации ФНО- $\alpha$  блокируют пролиферацию фибробластов. Следовательно, повышение уровня ФНО- $\alpha$  в перитонеальной жидкости может быть одним из фармакодинамических эффектов, обуславливающих антипролиферативное действие верапамила в отношении перитонеальных фибробластов. Статистически значимое снижение уровня фибриногена в перитонеальной жидкости отмечено у пациенток основной группы с  $0,797 \pm 0,09$  г/л до  $0,326 \pm 0,08$  г/л ( $p = 0,0034$ ), достоверное и в сравнении с показателями пациенток группы сравнения:  $0,681 \pm 0,11$  г/л ( $U = 67,0$ ;  $Z = 2,064$ ;  $p = 0,0390$ ). На 3-и сутки после операции 12 пациенткам основной и контрольной групп (по 6 человек из каждой) по медицинским показаниям выполнена контрольная лапароскопия. Оценка характера течения острой асептической воспалительной реакции и репаративной регенерации тканей брюшной полости проводилась по бальной системе регистрации макроскопических изменений оперированных органов [4]. В основной группе средний балл составил  $1,41 \pm 0,2$ , что соответствовало нормальному течению воспалительной реакции и репаративной регенерации тканей. В контрольной группе средний балл  $1,92 \pm 0,1$  соответствовал осложненному легкому течению воспалительной реакции и репаративной регенерации тканей с существенной дисперсией высокого риска образования спаек (около 60–80%). Различия статистически значимы (U-критерий Манна – Уитни:  $U = 3,500$ ;  $Z = -2,3219$ ;  $p = 0,020$ ).

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у одной пациентки основной группы и у пяти контрольной. Ни одного побочного эффекта верапамила при внутрибрюшинном введении зарегистрировано не было.

Отдаленные результаты впервые оценивались у пациенток обеих клинических групп через месяц после оперативного вмешательства и далее через 6 месяцев, либо по факту наступления беременности. Статистически значимых различий в частоте и характере жалоб, предъявляемых пациентками обеих клинических групп, не отмечено. Исследование проходимости маточных труб методом гистеросальпингографии было проведено у 22 пациенток основной и 20 пациенток контрольной группы. Маточные трубы были полностью проходимы у 15 (68,2%) пациенток основной и у семи (35,0%) — контрольной группы; частично проходимы у шести (27,3%) и 10 (50,0%); полностью непроходимы у одной (4,5%) и одной пациентки (5,0%) соответственно (ИСК:  $df = 2$ ;  $2If = 4,02$ ;  $2It = 3,84$ ;  $p < 0,05$ ). В течение первого года после операции маточные беременности наступили у семи (25,0%) пациенток основной группы и у трех (10,7%) — контрольной группы. Эктопические беременности — у двух (7,1%) пациенток основной и у восьми (28,6%) пациенток группы контроля. Не наступило беременности (при регулярном ритме половой жизни) у пяти (17,9%) и трех (10,7%) пациенток основной и контрольной групп соответственно. Таким образом, наступление маточной беременности было статистически более вероятным у женщин, входивших в группу исследования. Установлено, что верапамил при интраоперационном интраперитонеальном введении оказывает прямое воздействие на перитонеальные фибробласты и клетки микроокружения. При применении данного метода риск неблагоприятного исхода (возникновение эктопической беременности) снижается на  $57,1 \pm 24,4\%$  в основной группе по сравнению с контрольной с вероятностью 95%.

**Экономическая эффективность.** Затраты на лечение в основной группе составили  $(7,04 \times 28) \times 378 + 1 \times 20 = 74\,531,36$  рублей, в контрольной —  $(7,9 \times 28) \times 378 + 1 = 83\,614,46$  рублей, что на 9083,31 руб. больше, чем в основной группе.

**Заключение.** Однократное интраоперационное внутривнутрибрюшинное введение верапамила пациенткам, оперированным по поводу невоспалительных гинекологических заболеваний, — эффективный, безопасный и экономически целесообразный способ 1,5-кратного повышения репродуктивного потенциала прооперированных женщин путем профилактики перитонеального спайкообразования.

#### Библиографический список

1. Современные технологии в лечении пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза с трубно-перитонеальным бесплодием / Э. М. Бакуридзе [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2008. — № 4. — С. 71–75.
2. González-Quintero, V. H. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures / V. H. González-Quintero, F. E. Cruz-Pachano // Rev. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 2, № 1. — P. 38–45.
3. Аравийская, Е. Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств для ежедневного ухода / Е. Р. Аравийская // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 8. — С. 574–575.
4. Мынбаев, О. А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01, защищена 25.05.1997 в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН / О. А. Мынбаев. — М., 1997. — 365 с.
5. Diamond, M. P. Modulation of the expression of peroxisome proliferators-activated receptors in human fibroblasts /

**СКАЛЬСКИЙ Сергей Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент (Россия), заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии.

**КАЛИНИНА Оксана Борисовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии.

Адрес для переписки: e-mail: sergscalskiy@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.2012 г.

© С. В. Скальский, О. Б. Калинина

УДК 615.22+615.262:616-001.17-003.92-08-031.84

**С. В. СКАЛЬСКИЙ  
В. А. ОХЛОПКОВ  
А. А. КОВАЛЕВСКИЙ**

Омская государственная  
медицинская академия

Городская клиническая больница  
скорой медицинской помощи № 1, г. Омск

## **РЕГУЛЯЦИЯ ВЕРАПАМИЛОМ ОБРАЗОВАНИЯ КОЖНОГО РУБЦА У ПОСТРАДАВШИХ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ**

**В клиническом исследовании продемонстрирована способность блокатора медленных кальциевых каналов верапамила модифицировать процесс формирования рубца как исхода термической травмы. Верапамил при местном применении в составе мази в сочетании с ультрафонофорезом предупреждал образование избыточной рубцовой ткани (гипертрофического и/или келоидного рубца), существенно улучшая функциональные и косметические результаты ранней реабилитации обожженных.**

**Ключевые слова:** верапамил, термическая травма, келоидные рубцы, гипертрофические рубцы.

Оптимальный исход термической травмы — формирование удовлетворительного кожного покрова (регенерация), либо мягкого, не выступающего над окружающей кожей рубца с ровной поверхностью (репарация). Однако почти у 40% больных с ожогами в зоне поражения формируется грубая рубцовая деформация с косметическими и функциональными дефектами. Поскольку в современной комбустиологии выживание обожженных стало реальным, отдаленные косметические и функциональные последствия ожогов приобрели ту же важность, что и физическое выживание пострадавших. Поэтому регуляция образования заместительной соединительной ткани на месте кожного дефекта, вызванного ожоговой травмой, представляется важной медицинской, социальной и экономической задачей, тем более что только в течение двух лет (2010 и 2011 годы) в нашей стране по поводу термических кожных ожогов госпитализировано 153,5 тысячи человека, треть из них (45,5 тысячи) — дети.

Основной клеткой-эффектором процессов заживления является фибробласт. Функциональная активность фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в качестве вторичного мессенджера

[1, 2]. Известна группа лекарственных средств, снижающих концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме активно функционирующих клеток — блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) или кальциевые антагонисты [2, 3]. Литературные данные, косвенно свидетельствующие о наличии у БМКК фармакологических эффектов в отношении функциональной активности фибробластов, немногочисленны [3, 4], но, с нашей точки зрения, могут служить основанием для формулировки цели настоящего исследования.

**Цель исследования** — внедрение в клинику способа местного применения верапамила у больных, перенесших ожоговую травму, с целью предупреждения формирования патологического рубца и оценка его эффективности.

**Материал и методы исследования.** Клиническое исследование выполнено на базе Омского ожогового центра ГК БСМП № 1 (гл. врач П. Г. Пилипенко).

В открытое когортное проспективное клиническое исследование включены две группы пациентов, перенесших ожоговую травму. Дополнительный критерий включения — полная эпителизация ожоговых ран. В основную группу вошли 92 пациента, давших добровольное согласие на лечение с местным применением верапамила в составе оригина-