



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА наука и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2019

Том 1 №

2



ISSN 2658-6681

Зарегистрирован
Федеральной службой по
надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций.
Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606
от 14.12.2018г.

Выходит раз в три месяца

Журнал индексируется в
Российском индексе научного
цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достовер-
ность информации, содержа-
щейся в рекламных материа-
лах, несут рекламодатели.

Заместители

главного редактора:

д.м.н., проф. Алехнович А.В.
д.м.н., проф. Кохан Е.П.

Технический редактор:

Савельева З.А.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано

в ООО «Красногорская типография»
143430, Моск. обл., г. Красногорск,
Коммунальный кв., д.2

Подписано в печать

Печать с оригинала автора
Заказ № . Тираж 1000 экз.

Формат 60x90/8

Бумага офсетная 80 г/м²

Объем печ. л.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2018 г.

Том 1 • №2 • 2019

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.м.н. Алехнович А.В., д.м.н. Антонов Г.И., Апевалов С.И.,
д.м.н. Афанасьев Б.Г., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,
к.м.н. Берлев О.В., д.м.н. Дмитращенко А.А., к.м.н. Долгих Р.Н.,
д.м.н. Есипов А.В., к.м.н. Зенин Р.В., к.м.н. Иволгин А.Ф.,
д.м.н. Игонин В.А., д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Корниенко А.Н.,
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,
к.м.н. Леонов С.В., д.м.н. Лищук А.Н., к.м.н. Мурашко Д.А.,
д.м.н. Немытин Ю.В., д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Павлов А.И.,
к.м.н. Пешехонов Э.В., к.м.н. Прохорчик А.А., д.м.н. Пурескин Н.П.,
д.м.н. Пырьев А.Н., Серебренников В.Н., к.м.н. Серик А.Н.,
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Столярж А.Б., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,
д.м.н. Фокин Ю.Н., Фролкин М.Н., д.м.н. Хышов В.Б.,
д.м.н. Шарапов Г.Н., к.м.н. Шкловский Б.Л., д.м.н. Ямецков В.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Гладких В.Д., д.м.н. Гребенюк А.Н., акад. РАН Каприн А.Д.,
д.м.н. Костин А.А., д.м.н. Турзин П.С., акад. РАН Ушаков И.Б.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном
журнале, статьи следует направлять по электронной почте на
адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей
обращаться в редакцию журнала



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications.

Registration number
series ПИ № ФС77-74606
om 14.12.2018г.

Issued once every three months

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers.

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.
MD, PhD, DSc, Prof. Kohan E.P.

Technical Editor:

Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»
143430, Moscow. region, the city of
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 1000 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m²

Volume of the furnace. I

GOSPITALNAYA MEDICINA

NAUKA I PRACTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every three months

Founded in 2018

Vol. 1 • №2 • 2019

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Alekhnovich A.V., MD, PhD, DSc Antonov G.I., Apevalov S.I., MD, PhD, DSc Afanasyev B.G., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., Cand.Sc. Berlev O.V., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., Cand.Sc. Dolgikh R.N., MD, PhD, DSc Esipov A.V., Cand.Sc. Zenin R.V., Cand.Sc. Ivolgin A.F., MD, PhD, DSc Igonin V.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kornienko A.N., MD, PhD, DSc Kohan E.P., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.N., Cand.Sc. Leonov S.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., Cand.Sc. Murashko D.A., MD, PhD, DSc Nemytin Yu.V., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Pavlov A.I., Cand.Sc. Peshekhonov E.V., Cand.Sc. Prohorchik A.A., MD, PhD, DSc Pureskin N.P., MD, PhD, DSc Pyroev A.N., Serebrennikov V.N. Cand.Sc. Serik A.N., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Stolyarzh A.B., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Fokin Yu.N., Frolkin M.N., MD, PhD, DSc Khyshev V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., Cand.Sc. Shklovsky B.L., MD, PhD, DSc Yametkov V.V.

EDITORIAL COUNCIL:

MD, PhD, DSc Gladkikh V.D., MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., acad. RAS, MD, PhD, DSc Kaprin A.D., MD, PhD, DSc Kostin A.A., MD, PhD, DSc Turzin, P.S., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal

СОДЕРЖАНИЕ

**Космос Д., Такач О., Адамеч З., Ксанки Е.,
Барна Т., Кондрач А., Такач И.**
Описание случая лечения хлоромы облучением.....4

Крашутский В.В.
Компьютерная гепатобилигастросцинтиграфия
- радионуклидный метод изучения функций
гепатоцитов, желчного пузыря, сфинктеров
Люткенса, Одди, внутрипеченочных желчных
протоков, дуоденогастрального рефлюкса
и эвакуаторной функции желудка в одном
исследовании с технецием-99m-бромезидой7

Карандин В.И., Рожков А.Г., Шкловский Б.Л.
Применение лимфологических технологий
в лечении вторичной лимфедемы нижних
конечностей II-III стадии18

**Пинчук О.В., Кокхан Е.П., Образцов В.А.,
Иванов А.В., Минин К.Ю.**
Периферические артериальные аневризмы нижних
конечностей (Диагностика и лечение)27

Иволгин А.Ф.
Тардивная туловищная дистония. Аналитический
обзор и собственное клиническое наблюдение31

**Шарапов Г.Н., Беганская Л.А., Кишкун А.А.,
Павлова М.В.**
Фактор времени при диагностике
неотложных состояний37

Кушнарева Ю.Б., Паценко М.Б., Алехнович А.В.
Клиническая эффективность применения монотерапии
моноклональным иммуноглобулином G 2 у больных с
гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии
и непереносимостью статинов50

**Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Шрамко Ю.И.,
Алиев Л.Л., Огай Ю.А., Черноусова И.В.,
Зайцев Г.П., Алехнович А.В., Чегодарь Д.В.,
Петренко В.И.**
Патогенетическая коррекция оксидативного стресса
природными концентратами полифенолов54

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

Алехнович А.В., Фокин Ю.Н., Есипов А.А.
Состояние и перспективы развития
аддитивных технологий в военных лечебно-
профилактических учреждениях62

CONTENT

**Kormos D., Takacs O., Adamecz Zs., Csanky E.,
Decsi M., Barna T., Kondracs A., Takacs I.**
Case description treatment chloroma irradiation4

Krasutsky V.V.
Computer hepatobiliscintigraphy -
radionuclide method of studying the function
of hepatocytes, gall bladder, sphincters
of Lutkens, Oddi, intrahepatic bile ducts,
duodenal reflux and avokatore function of the
stomach in one study with
technetium-99m-bromezida7

Karandin V.I., Rozhkov A.G., Shklovskii B.L.
The use of lymphological technologies in the
treatment of secondary lymphedema of the lower
extremities of stage II-III18

**Pinchuk O.V., Kokhan E.P., Obratsov V.A.,
Ivanov A.V., Minin K.Yu.**
Peripheral arterial aneurysms of the lower
extremities (Diagnosis and treatment)27

Ivolgin A.F.
Tardive truncal dystonia. Analytical review and own
clinical observation31

**Sharapov G.N., Beganskaya L.A., Kishkun A.A.,
Pavlova M.V.**
Time factor in the diagnosis
of emergency conditions37

Kushnareva Yu.B., Pashchenko M.B., Alekhnovich A.V.
Clinical efficacy of monotherapy monoclonal
immunoglobulin G 2 patients with the heterozygous
form of family giperholesterinemia and
intolerance of statins50

**Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Shramko Y.I.,
Aliiev L.L., Ogai Y.A., Chernousova I.V.,
Zaitsev G.P., Alekhnovich A.V., Chegodar D.V.,
Petrenko V.I.**
Patogenetic correction of oxidative stress with
natural concetrates of polyphenols54

INFORMATION MESSAGE

Alekhnovich A.V., Fokin Yu.N., Esipov A.A.
Status and prospects of development
of additive technologies in military
medical institutions62

УДК 616-08:615.845.1:616.411-006.449

*Космос Д.¹, Такач О.¹, Адамеч З.², Ксанки Е.³, Барна Т.⁴, Кондрач А.⁴, Такач И.¹***ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ЛЕЧЕНИЯ ХЛОРОМЫ ОБЛУЧЕНИЕМ**¹ Центральная больница округа Боршод-Абауй-Земплен (ВКЕОК), Терапия V, г. Мишкольц, Венгрия² Институт онкологии и лучевой терапии при ВКЕОК, г. Мишкольц, Венгрия³ Центральная больница округа Боршод-Абауй-Земплен (ВКЕОК), Пульмонология, г. Мишкольц, Венгрия⁴ Центральная больница округа Боршод-Абауй-Земплен (ВКЕОК), Патология, г. Мишкольц, Венгрия

Аннотация. В нашем случае речь идет о 76-летнем мужчине, которого лечили АМЛ. Во время госпитализации была выявлена быстро прогрессирующая стридозная одышка. КТ грудной клетки и пульмонологическое исследование подтвердили стеноз гортани. Из-за плохого общего состояния больного бронхоскопия была противопоказана, поэтому мы не могли получить гистологическую информацию. Было две возможности: либо со всеми синхронными первичными злокачественными новообразованиями бронхов, либо с АМЛ-ассоциированной хлоромой, которая является проблемой экстрамедуллярной миелоидно-бластной инфильтрации. В связи с прогрессированием одышки онкологическая бригада решила провести облучение. При лучевой терапии достигнут регресс стеноза трахеи, улучшилось клиническое состояние больного. Болезнь прогрессировала. Посмертно мы получили гистологическую информацию, которая подтвердила диагноз хлоромы.

Ключевые слова: хлорома, облучение, новообразования бронхов, сужение трахеи.

*Kormos D.¹, Takacs O.¹, Adamecz Zs.², Csanky E.³, Decsi M.³, Barna T.⁴, Kondracs A.⁴, Takacs I.¹***CASE DESCRIPTION TREATMENT CHLOROMA IRRADIATION**¹ Central district hospital of Borsod-abauj-zemplen (BCEOK), Therapy V, Miskolc, Hungary² The Institute of Oncology and radiotherapy at the (BKEOK), Miskolc, Hungary³ Central district hospital of Borsod-abauj-zemplen (BCEOK), Pulmonology, Miskolc, Hungary⁴ Central district hospital of Borsod-abauj-zemplen (BCEOK), Pathology, Miskolc, Hungary

Abstract. Our case report is about a 76 years old, with AML treated man. During the hospitalisation rapidly progrediating stridorous dyspnoea was detected. Chest CT and pulmonological examination confirmed laryngeal stenosis. Because of the patient's poor general status bronchoscopy was contraindicated, so we could not get histological information. There was two opportunities: either with AML synchron primery bronchial malignancy, or with AML associated chloroma, which is the issue of the extramedullary myeloid blast infiltration. Due to progression of dyspnoea oncological team decided by irradiation. With radiotherapy regression of the tracheal stenosis was reached, the patient's clinical status became better. His illness progrediated. Post mortem we got histological information, which confirmed the diagnosis of chloroma.

Keywords: chloroma, irradiation, neoplasms of the bronchi, narrowing of the trachea.

Менее чем в 1% случаев острых лейкозов наблюдается его экстрамедуллярная миелоидная инфильтрация или хлорома (также называемая миелоидной саркомой). (2;4) Прогноз плох, средняя продолжительность жизни 9,5 месяцев (2). Что касается лечения, до сих пор описана терапия кортикостероидами в высоких дозах или химиотерапия, назначенная в соответствии с основным заболеванием. (6,7) Производили также эндоскопическую операцию или применяли лучевую терапию. (8). Миелоидная саркома гортани является чрезвычайно редкой формой злокачественных опухолей гортани и в основном описана как встречающаяся в детском возрасте, 60% пациентов моложе 15

лет. (3,5) В период с 1954 по 2015 в мировой литературе упоминается 9 подобных случаев, причем лучевая терапия использовалась только в одном из них (5). Авторы предложили минимум 20 Гр в 12 фракциях. (1) Лучевая терапия рекомендуется в случаях, когда химиотерапевтическая реакция несоответствующая или когда возникает рецидив после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АHSCT).

У 76-летнего мужчины с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в анамнезе фигурировала ишемическая болезнь сердца, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, регулируемый лекарственными препаратами сахарный диабет,

гипертония, гиперлипидемия. Его жалобы начались в августе 2017 года. Он почувствовал слабость, усталость, почему и началось его внутреннее медицинское обследование. В лабораторном анализе отразились лейкопения и тромбоцитопения, наряду с хронической нормоцитарной анемией (Hgb: 65 g/l, thc. 93 G/l, fvs: 2,32 G/l), на основе чего возникло подозрение возникновения синдрома миелодисплазии. В этой связи началось гематологическое обследование. В рамках расследования была произведена стерильная пункция (2017 PA/10/56218). Цитологическое и проточное обследование (флуоресцентно-активированная сортировка клеток - FACS) показало гемопоэз, смещенный влево до бластных клеток, с диспластическими признаками в образце. В костном мозге пропорция бластных клеток составила более 20%, что подтвердило вторичный острый миелобластный лейкоз с синдромом миелодисплазии. Бластная инфильтрация костного мозга составила 37%. В ходе цитогенетического анализа не было обнаружено несоответствия в хромосомах. В связи с возрастом и сопутствующей патологией пациента, индукционная химиотерапия не обсуждалась. Была начата паллиативная терапия низкодозированным подкожным Ara-C (LDAC) с поддерживающей добавкой тромбоцитов и эритроцитов. Как результат применяемого лечения, было достигнуто временное улучшение.

Жалобы пациента усилились в октябре 2018 года, из-за чего была произведена еще одна стерильная пункция (2018-PA10/57121). В ходе анализа проточной цитометрией в костном мозге было обнаружено 70% миелоидной инфильтрации, характеризующейся дифференцировкой моноцитов (подтип M4). На нижней левой конечности в бедренной области возникла эритема, болезненное плотное локализованное повреждение. При ангиологическом обследовании с помощью цветного доплеровского ультразвукового исследования было исключено наличие тромбоза глубоких вен. Из-за нарывного озноба возникло подозрение инфильтрации кожного лейкоза. После дерматологических и хирургических консультаций, при защите антибиотиками, повреждение было вскрыто и исследовано. Оно, в конце концов, исчезло. Тем временем, из-за прогрессирования основного заболевания, была проведена еще одна терапия LDAC с пополнением паллиативных эритроцитов и тромбоцитов.

В ноябре 2018 г. пациент стал жаловаться на затрудненное дыхание, одышку и свистящее дыхание.

Компьютерная томография грудной клетки свидетельствовала о том, что просвет в секции трахеи, над разветвлением, на отрезке в примерно 4 см значительно сужен, его диаметр составляет примерно 8 мм. (рис. 1)



Рис. 1. КТ грудной клетки (2018.11.27) показывает инфильтрацию трахеи

После бифуркации, в области обеих бронхов описали прирост ткани шириной в 6-8 мм, который сузил просвет. Было произведено пульмонологическое обследование. Пульмонолог порекомендовал легочную бронходилататорную терапию при непрерывном введении кислорода. Дальнейшие инвазивные осмотры (бронхоскопия и гистологический отбор проб), а также инвазивные операции на груди не рекомендовали из-за плохого общего состояния пациента (ECOG 4) и его гемостатуса (анемия, тромбоцитопения). Как причина, была предположена инфильтрация основного заболевания (хлорома), а также и вторичное злокачественное заболевание дыхательных путей. Гистологическая информация, подтверждающая окончательный диагноз, не была получена.

Из-за усиления одышки, гипоксии и цианоза, для дальнейшей терапии «ultimum refugium» случай был предоставлен онкологическому комитету. Онкологический комитет принял решение о срочном облучении. Для суженного отрезка трахеи была рассчитана общая доза 10-30 Гр, в день 2 Гр, при контрольной КТ грудной клетки каждые 10 Гр для проверки эффективности. После локализации КТ на средостении, трехмерного компьютерного проектирования и верификации линейного ускорителя, при энергии фотонов линейного ускорителя в 6 МВ, изоцентрической регулировки, прикрытия MLC и асимметричных полей, были получены суточные фракции в 2 Гр. Пациент хорошо отреагировал на лечение, его жалобы ослабли. В итоге он получил дозу в 40 Гр. 19 декабря 2018 года контрольная томография показала неболь-

шую степень регрессии, поэтому мы планировали применить еще 20 Гр. В итоге, произошло только 8 сеансов облучения, по 2 Гр в день. Всего было применено 56 Гр. Пациент хорошо переносил лечение, но его общее состояние и гемостатус ухудшались независимо от лечения, поэтому пришлось прекратить терапию. Во время терапии опухоль постоянно контролировалась КТ, которая показывала, что ее объем регрессировал (рис. 2).



Рис. 2. КТ грудной клетки после облучения (2018.12.19) показывает регресс стеноза трахеи

В дальнейшем основное заболевание прогрессировало, состояние больного ухудшилось, и он тихо умер 30 января 2019 года. При гистопатологическом вскрытии были сняты образцы тканей, которые в последствии были проанализированы. Анализ подтвердил инфильтрацию миелоидных клеток стенки трахеи. В слое слизистой оболочки трахеи была описана пролиферирующая клеточная ткань некротической поверхности, такая же, как и мономорфная миелоидная пролиферация в костном мозге. При гистологическом исследовании было подтверждено, что тканевая инфильтрация основного заболевания явилась значительным фактором при сужении трахеи (рис. 3).

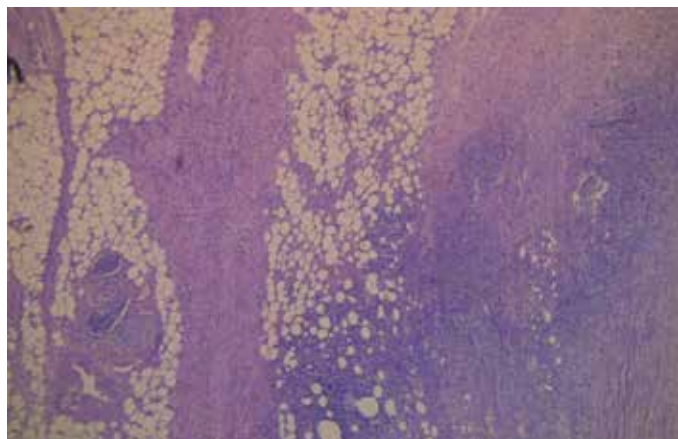


Рис. 3. гистологический вид инфильтрированной трахеи

Данный, описанный выше случай подтверждает, что у пациентов с ОМЛ следует учитывать наличие хлоромы, и в дополнение к применяемому до сих пор лечению также оправдана лучевая терапия.

Литература

1. Bakst и др.: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 апреля 2012; 82(5): 1816–1822.
2. Aaron R. Belknap MD и John R. Krause MD Proc Bayl Univ Med Cent 2017;30(2): 195-196;
3. Dock G. Chloroma and it's relation to leukemia. The American Journal of the Medical Sciences 1893;106:152–157
4. Dores GM и др.: acut leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119(1): 34-43
5. A.C. Hoover и др.: Laryngeal chloroma heralding relapse of acute myeloid leukemia, J. Clin. Oncol. 32 (7) (2014) 18-21
6. Imrie KR и др.: Isolated chloroma: the effect of early antileucemic therapy Ann Intern Med 1995;123(5):351-35
7. Paydas и др.: Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. Leuk Lymphoma 2006; 47(12):2527-2541)
8. S. N. Tan и др.: Myeloid Sarcoma: An unusual an rare laryngeal presentation Internal Journal of Surgery Case Reports 21(2016)99-103).

Контакты авторов:

Д. Космос

e-mail: kormosdora92129@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-073.75:615.849.2

Крашутский В.В.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ГЕПАТОБИЛИГАСТРОСЦИНТИГРАФИЯ - РАДИОНУКЛИДНЫЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГЕПАТОЦИТОВ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, СФИНКТЕРОВ ЛЮТКЕНСА, ОДДИ, ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ, ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА И ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА В ОДНОМ ИССЛЕДОВАНИИ С ТЕХНЕЦИЕМ- 99М-БРОММЕЗИДОЙ

ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России.

Аннотация. В статье представлены краткая история развития радионуклидных методов исследования гепатобилиарной системы и авторская модификация динамической сцинтиграфии печени и желчевыводящих путей, радиохолецистографии с HIDA-^{99m}Tc - компьютерная гепатобилигастрোসцинтиграфия. Суть модификации заключается в том, что известные показатели, характеризующие поглотительно-выделительную функцию печени, функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата (сфинктеров Люткенса, Одди), были дополнены показателями, характеризующими секреторно-двигательные функции внутрипеченочных желчных протоков, соотношением двигательных и секреторных функций желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков, количественным определением дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка в одном исследовании с ^{99m}Tc-Броммезидой на гамма-камере с компьютером. Представлены основные параметры нормы и патологии, а также форма Протокола результатов исследования компьютерной гепатобилигастрোসцинтиграфии.

Ключевые слова: динамическая сцинтиграфия печени и желчевыводящих путей, радиохолецистография, желчный пузырь, желчные протоки, дуоденогастральный рефлюкс, эвакуаторная функция желудка.

Krasutsky V.V.

COMPUTER HEPATOBILISCIPTIGRAPHY - RADIONUCLIDE METHOD OF STUDYING THE FUNCTION OF HEPATOCYTES, GALL BLADDER, SPHINCTERS OF LUTKENS, ODDI, INTRAHEPATIC BILE DUCTS, DUODENAL REFLUX AND EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN ONE STUDY WITH TECHNETIUM-99M-BROMEZIDA

FSBI «3 Central military clinical hospital of A.A.Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia.

Abstract. The article presents a brief history of the development of radionuclide methods for studying the hepatobiliary system and the author's modification of dynamic scintigraphy of the liver and biliary tracts, radiocholecystography with HIDA-^{99m}Tc - computerized hepatobiliarygastroscintigraphy. The essence of the modification lies in the fact that the well-known indicators characterizing the absorption-excretory function of the liver, the functions of the gallbladder and the sphincter apparatus (Lutkens, Oddi sphincters) were supplemented by indicators characterizing the secretory-motor functions of the intrahepatic bile ducts, the ratio of motor and secretory functions of the gallbladder and intrahepatic bile ducts, quantitative determination of duodenogastric reflux and evacuation function of the stomach in one study with ^{99m}Tc-Brommezida on the gamma-camera with a computer. The main parameters of the norm and pathology are presented, as well as the form of the Protocol on the results of a study of computer hepatobiligastroscintigraphy.

Keywords: dynamic scintigraphy of the liver and biliary tract, radiocholecystography, gallbladder, bile ducts, duodenogastric reflux, gastric evacuation function.

Длительное время для оценки функционального состояния печени и желчевыводящей системы использовалась радионуклидная гепатография с бенгальской розовой, меченой йодом-131. Концепция, что функция печени может быть оценена измерением способности печеночных клеток захватывать и выводить внутривенно введенные краски, была выдвинута в 1901 году Abel J.J., Rowntree L.G. [1]. В 1923 году Dalprat G. [2] показал возможность использования краски - бенгальской розы в качестве теста для оценки функции печени. Новое развитие данный тест получил в связи с получением меченой бенгальской розовой - РБР [3]. Метод последовательной съемки распределения РБР в печени и желчевыводящих путей в 1963 году предложил Anger H. [4]. Большое поле зрения детектора камеры позволило одновременно наблюдать кинетику радиоиндикатора в области сердца, печени и кишечника. Вместе с тем, возможности метода с бенгальской розовой-йод-131 в распознавании органических изменений желчевыводящей системы крайне низки при относительно высоких дозовых нагрузках и большой продолжительности исследования. Гораздо большее внимание привлекла целая серия гепатотропных РФП, меченых ^{99m}Tc и аналогичных по своему поведению в организме красителям. Было предложено более 30 препаратов, среди которых меченый тетрациклин, тиоловые комплексы, аминные соединения, комплексы с аминокислотами, а также соединения на основе N-замещений иминодиацетиловых кислот (IDA). Только разновидностей последних было предложено более 10. Эти соединения и, прежде всего, комплекс диметил IDA (HIDA) получили наибольшее распространение в мире. Была показана возможность холесцинтиграфии с дериватами IDA в выявлении и уточнении форм очаговых поражений печени [5], жизнеспособности печеночного трансплантата [6]. Наиболее достоверным показателем считается фракция выброса желчного пузыря (ЖП), отражающая его контрактильную способность в ответ на холекинетический раздражитель [7, 8]. Обосновывается значение гепатобилисцинтиграфии в оценке проходимости холедоха у больных с желтухой, определяющая показания к папиллосфинктеротомии [9]. Радионуклидную сцинтиграфию используют также в изучении функциональных изменений гепатобилиарной системы [10]. По данным Storey G.R. et al. [11] большое значение имеет гепатобилисцинтиграфия в оценке функции билиарного тракта после резекции кист печени. Количественная билисцинтигра-

фия остается до настоящего времени высокоэффективным способом оценки состояния функции пересаженной печени и в оценке функции желчного пузыря при остром холецистите [10]. Патютко Ю.И. и соавт. [12] радиоизотопное исследование поглотительно-выделительной функции печени с ^{Тс-99}-броммезидой используют для определения функционального состояния печени до оперативного лечения метастазов колоректального рака в печень. Большое внимание уделяется диагностике гастроэзофагального рефлюкса [13].

Однако, количественное определение дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), эвакуаторной функции желудка, секреторно-двигательных функций внутрипеченочных желчных протоков и их соотношение с аналогичными функциями желчного пузыря, в том числе после холецистэктомии, когда в желчных протоках викарно формируется резервуар для желчи, имитирующий удаленный желчный пузырь, на фоне стандартизированной методики динамической сцинтиграфии печени, радиохолесцинтиграфии в одном исследовании в доступной литературе мы не нашли.

Цель работы - совершенствование сцинтиграфии гепатобилиарной системы, радионуклидной холесцинтиграфии с ^{HIDA-99mTc} [14, 15]. Известные показатели, характеризующие поглотительно-выделительную функцию печени, функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата (сфинктеров Люткенса и Одди), используя отечественный препарат Броммезиду, меченую Технецием-^{99m}, нами были дополнены показателями, характеризующими функцию внутрипеченочных желчных протоков, соотношением двигательных и секреторных функций желчного пузыря и желчных протоков, количественным определением дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка в одном исследовании на гамма-камере с компьютером [16-22].

Суть методики заключается в комплексном изучении функционального состояния гепатоцитов, желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков, сфинктеров Люткенса, Одди, моторно-эвакуаторной функции желудка и дуоденогастрального рефлюкса с Технецием-^{99m}-Броммезидой в одном исследовании на гамма-камере с компьютером.

Материал и методы исследования

Представленная ниже методика с 1992 г. используется в практической работе отделения радиоизотопной диагностики ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России, а также для научных исследований, включая диссертационные [23-25].

Этим методом обследовано 403 больных, из них 16 – первичным раком печени, 80 – с метастатическим раком печени, 23 больных с гемангиомами печени, 16 – с непаразитарными и 7 – с эхинококковыми кистами печени, 20 больных хроническим гастритом, 26 – хроническим гастродуоденитом, 26 – хронической язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 25 – хроническим панкреатитом, 58 – хроническим калькулезным холециститом, 65 – хроническим бескаменным холециститом, 29 пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Результаты исследований и их обсуждение представлены в материалах научных конференций [26-33] и реферируемых журналах ВАК [34-42].

В настоящей публикации представлено подробное описание методики исследования и основные параметры нормы и патологии.

Принцип метода заключается в том, что пациенту внутривенно вводится фармакологический аналог билирубина – один из дериватов иминодиацетиловой кислоты (броммезида), меченый Технецием-99м, – который, как и билирубин, захватывается гепатоцитами и выделяется в желчные протоки, накапливается в желчном пузыре, при стимуляции сократительной функции которого поступает в двенадцатипетстную кишку, а если имеет место ДГР, – то и в желудок. Принципиально важным является этап визуализации желудка. Регистрация этих процессов осуществляется на гамма-камере с компьютером.

Аппаратура. Исследование проводилось на гамма-камере с компьютером MB 9100 с системой сбора и обработки радиоизотопной информации «Super-Segams» (ВР), а с 2002 г. – с системой обработки «ГОЛД-РАДА» или на гамма-камере Pho-Gamma LFOV фирмы «Searle» (США) с компьютером и системой обработки «СЦИНТИПРО». Это исследование может проводиться и на других гамма-камерах с системами сбора и обработки радиоизотопной информации типа GCA-7200 «Toshiba» (Япония), Starcam 4000i «General Electric» (США) и аналогичных.

Радиофармпрепарат: Броммезида (2,4,6-триметил-3-бромфенилкарбамоил-метилимино-диуксусная кислота) производства Института биофизики МЗ РФ (ТОО «Диамед»), меченая Технецием-99м, которая в отличие от HIDA, Мезиды, Бутилиды, также меченых ^{99m}Tc, позволяет визуализировать гепатобилиарную систему при уровне билирубина в крови выше 150 мкмоль/л. Один флакон «Броммезиды» содержит 39-44 мг основного вещества и 29-35 мг двухлористого олова 2-водного.

Внутривенно вводится пациенту 1,1 МБк на кг массы тела при нормальном содержании билиру-

бина в крови, в среднем - 74 МБк ^{99m}Tc-Броммезиды. В растворе, вводимом одному пациенту, должно содержаться не менее 8 мг основного вещества. У пациентов с гипербилирубинемией должно быть увеличено количество основного вещества пропорционально кратности превышения нормальной концентрации билирубина в сыворотке крови (до 40 мг при 5-ти кратном повышении концентрации билирубина).

Фармакокинетика. После внутривенного введения препарат поглощается полигональными клетками печени и в составе желчи выводится в кишечник, где не происходит его резорбция. Высокая концентрация препарата в печени и желчи позволяет визуализировать печень, желчный пузырь, внутри- и внепеченочные желчные протоки. Основные количественные показатели транзита Броммезиды-Tc-99м представлены ниже. В период максимума содержание препарата в печени и желчных путях у пациентов без их функциональных изменений составляет ~ 70% от введенного количества. С мочой у таких обследуемых экскретируется ~ 1% за 3 ч после введения.

Лучевая нагрузка на стенку желчного пузыря при этом составляет в среднем 17,7 мЗв (1,77 бэр). Эффективная доза облучения – 1,258 мЗв.

Методика исследования: пациент исследуется натошак в положении лежа на спине. Детектор гамма-камеры устанавливается над печенью с захватом эпигастральной области, сердца, верхних отделов кишечника. В память компьютера вводится режим сбора информации: 35-40 кадров по 120 с каждый, или 70-80 кадров по 60 с (общая продолжительность исследования 1 ч 10-20 мин). Внутривенно вводится 74 МБк броммезиды, меченой Технецием-99м, и после визуализации печени сразу включается запись. На 31-й мин (16-й или 31-й кадр при длительности 1 кадра 60 с) испытуемому (не меняя положение тела) с помощью полиэтиленовой трубки дается внутрь раствор сорбита (20 г на 1 стакан воды) для стимуляции сократительной способности желчного пузыря. По прошествии 1 ч от начала исследования для визуализации желудка (на 31-м или 61-м кадре при длительности 1 кадра 60 с) пациенту (также не меняя положение тела) дается внутрь с помощью полиэтиленовой трубки 200 мл воды («жидкой пищи») или, при исследовании скорости эвакуации «твердой пищи», - 200,0 манной каши и 200,0 чая с двумя кусками сахара, - меченых ^{99m}Tc-броммезидой, и еще в течение 10-20 мин продолжается запись информации.

Обработка информации:

Выделяются зоны интереса - 1) область желчного пузыря; равные ей по форме и площади: 2) область паренхимы печени и 3) область желчных протоков; далее - неравные зоны интереса: 4) область над сердцем или аортой для определения клиренса крови, 5) вся зона кишечника, включая область желудка; 6) область желудка, а также 7) область желудка, которая наслаивается на левую долю печени.

Строятся кривые активность-время за 1 ч исследования (30 кадров по 120 с или 60 кадров по 60 с), т.е. - за время исследования до визуализации желудка. По этим кривым оцениваются:

А. Показатели функции гепатоцитов: 1) клиренс крови; 2) время максимального накопления препарата в печени; 3) время полувыведения препарата из печени;

Б. Показатели функции желчного пузыря: 4) время появления РФП в желчном пузыре; 5) время максимального накопления РФП в желчном пузыре; 6) время полувыведения РФП из желчного пузыря; 7) латентное время (время реакции желчного пузыря на сорбит); 8) показатель концентрационной (секреторной) функции желчного пузыря (ПСФ); 9) показатель сократительной (двигательной) функции желчного пузыря (ПДФ);

В. Показатели функции внутрипеченочных (долевых) желчных протоков: 10) время появления РФП в желчных протоках; 11) время максимального накопления РФП в желчных протоках; 12) время полувыведения РФП из желчных протоков; 13) латентное время желчных протоков на стимулятор (сорбит); 14) показатель концентрационной (секреторной) функции (ПСФ) желчных протоков; 15) показатель сократительной (двигательной) функции (ПДФ) желчных протоков;

Г. Показатели, характеризующие соотношение концентрационно-сократительной функции желчного пузыря и долевых желчных протоков:

16) соотношение показателей концентрационной (секреторной) функции (ПСФ) желчный пузырь/желчные протоки; 17) соотношение показателей сократительной (двигательной) функции (ПДФ) желчный пузырь/желчные протоки;

Д. Показатели состояния сфинктеров: 18) состояние сфинктера Люткенса; 19) состояние сфинктера Одди; 20) время появления РФП в кишечнике;

Е. Показатели, характеризующие состояние желудка: 21) моторно-эвакуаторная функция желудка; 22) дуоденогастральный рефлюкс.

Показатели - клиренс крови и время максимального накопления препарата в печени (Tmax) отра-

жают степень функциональной активности паренхиматозных клеток печени.

Время полувыведения РФП из печени отражает выделительную способность органа, проходимость желчных путей и характеризуется интервалом времени, в течение которого скорость счета, соответствующая максимальному накоплению РФП в зоне печени, уменьшается вдвое.

Длительность латентного времени (Тлат) - время от момента приема желчегонного завтрака до времени максимального наполнения желчного пузыря; отражает скорость всасывания стимулирующих агентов в верхних этажах пищеварительного тракта.

Показатель секреторной функции (ПСФ) желчного пузыря характеризует наполнение и концентрационную функцию органа, зависит от проходимости пузырного протока и скорости выведения РФП печенью; определяется отношением скоростей счета в зоне желчного пузыря и печени относительно 30-й мин исследования.

Показатель двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря отражает скорость его опорожнения и выражается в процентах как количество РФП, выведенного за 30 мин после начала опорожнения. Определяется отношением разности скоростей счета максимального накопления в желчном пузыре и скорости счета через 30 мин после начала опорожнения к максимальной скорости счета в зоне желчного пузыря.

Время поступления РФП в кишечник определяется по кривой, построенной с области кишечника, или визуально по кадрам исследования, и отражает проходимость желчевыводящих путей, состояние сфинктера Одди.

Процент заброса содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок (ДГР) определяется отношением количества импульсов над областью желудка (за вычетом вклада печени) к числу импульсов над областью кишечника за 1 ч исследования:

$$\text{ДГР} = \frac{\text{Имп/ч (обл. желудка)} - \text{Имп/ч (обл. желудка над печенью)}}{\text{Имп/ч (обл. кишечника + обл. желудка)}} \times 100\%$$

Формулы для расчета показателей, характеризующих функцию полигональных клеток печени, желчного пузыря, внутрипеченочных желчных протоков представлены также в Протоколе исследования (Табл. 1). Клинический пример приложения к Протоколу исследования представлен на Рис. 1.

Таблица 1

Форма Протокола исследования

Отделение радиоизотопной диагностики
3 ЦВКГ им. А.А.Вишневого

**Динамическая сцинтиграфия печени и желчевыводящих путей
(радиохолецистография). Дуоденогастральный рефлюкс.**

Динамическая сцинтиграфия желудка

* * * * *
Ф.И.О. _____ Отд. _____ Дата _____ 20 г. Иссл. _____

Внутривенно введено: 74 МБк Технеций-99m-броммезида.
Лучевая нагрузка на стенку желчного пузыря 17,7 мЗв (1,77 бэр). Эффективная доза облучения – 1,258 мЗв.

№ пп	Показатели транзита броммезиды-Тс-99m	Норма		Результат
		Диапазон нормы	Средние значения	
Показатели, характеризующие функцию гепатоцитов (поглочительно-выделительную функцию печени)				
6	Клиренс крови (Т1\2: 5-15 мин, 3-8 кадр) (мин)	8-10	8,73±	
7	Время максимального накопления РФП гепатоцитами (Тmax печени) (мин)	7-13	10,6±	
8	Период полувыведения РФП из паренхимы печени (Т1\2 вывед.) (мин)	19-30	23,9±	
9	Печень (счет на 30-й мин, цифры слева)			
Показатели, характеризующие функцию желчного пузыря				
10	Желчный пузырь (счет на 30 мин)			
11	Счет (зоны интереса) желчного пузыря (max, цифры слева)			
12	Тлат (время реакции желчного пузыря на желчегонный агент – сорбит) (мин)	1-9	4,38±	
13	Счет (Тmax желчного пузыря +			
14	Время появления РФП в желчном пузыре (мин)	4-8	6,16±	
15	Время макс. накопления РФП в желчном пузыре (Тmax желчного пузыря) (мин)	25-40	33,4±	
16	Период полувывед. препарата из желчного пузыря (Т1\2 вывед. Ж.Пуз.) (мин)	19-30	25,6±	
17	Показат. двигат. функции желчн. пузыря (ПДФ): [(п11-п13)::п11]x100%] (%)	35-65	48,5±	
18	Показатель секреторной функции желчного пузыря (ПСФ): (п10:п9)	7-15	9,79±	
Показатели, характеризующие функцию внутрипеченочных желчных протоков				
19	Внутрипеченочные желчные протоки (счет на 30 мин)			
20	Счет (зоны интереса) внутрипеченочных желчных протоков (max, цифры слева)			
21	Тлат (время реакции внутрипеченочных желчных протоков на желчегонный агент – сорбит) (мин)	1-13	7,03±	
22	Счет (Тmax внутрипеченочных желчных протоков +			
23	Время появления РФП во внутрипеченочных желчных протоках (мин)	2-8	5,65±	
24	Время максимального накопления РФП в желчных. протоках (Тmax желчных протоков) (мин)	15-35	24,6±	
25	Период полувывед. препарата из желчных протоков (Т1\2 вывед. желчных протоков) (мин)	18-38	28,4±	
26	Показатель двигательной функции желчных протоков (ПДФ): [(п20-п22)::п20] x100%] (%)	35-70	53,5±	
27	Показатель секреторной функции желчных протоков (ПСФ): (п19:п9)	1,5-3	2,13±	
Соотношение функций желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков				
28	Соотношение ПДФ желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков (п17:п26)	0,6-1,2	0,94±	
29	Соотношение ПСФ желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков (п18:п27)	3-7	5,0±	
Показатели, характеризующие состояние сфинктеров Люткенса, Одди, время появления желчи в кишечнике, наличие ДГР				
30	Состояние сфинктера Люткенса	N-тонус (0)	N-тонус (0)	
31	Состояние сфинктера Одди	N-тонус (0)	N-тонус (0)	
32	Время появления РФП в кишечнике (мин)	32-45	37,2±	
33	Дуоденогастральный рефлюкс (%)	Отсутст	0±	
Эвакуаторная функция желудка				
34	С "жидкой пищей" (вода, меченая РФП): Т1\2 вывед. (мин)	5-10	7,09±	
35	С "твердой пищей" (пробный завтрак, меченый РФП): Т1\2 вывед. (мин)	25-50	-	-

Оборотная сторона Протокола исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

(При описании нужное подчеркнуть)

Печень топографически: без особенностей, опущена умеренно, значительно. Форма ее: обычная, необычная - увеличение правой, левой доли. Размеры: в пределах нормы, увеличена, уменьшена умеренно, значительно.

Контуры: четкие, ровные, неровные. Накопление РФП: достаточное, снижено.

Внутрипеченочные желчные протоки: расширены, не расширены.

Желчный пузырь: визуализируется четко, своевременно, нечетко, с запозданием по времени, не визуализируется на протяжении всего времени исследования (холецистэктомия, отключенный желчный пузырь).

По данным гистограмм поглотительная функция полигональных клеток печени: не нарушена, снижена, повышена; выделительная - не нарушена, снижена, повышена. По данным клиренса крови функция печени: в пределах нормы, снижена, повышена.

Признаки холецистита: нет, имеются.

Признаки дуоденита: нет, имеются.

Концентрационная функция желчного пузыря: а) в норме; б) повышена; в) снижена.

Дискинезия желчного пузыря - нет, есть:

а) гипомоторная дискинезия желчного пузыря; б) гипермоторная дискинезия желчного пузыря.

Концентрационная функция внутрипеченочных желчных протоков:

а) в норме; б) повышена; в) снижена.

Дискинезия внутрипеченочных желчных протоков - нет, есть:

а) гипомоторная дискинезия внутрипеченочных желчных протоков;

б) гипермоторная дискинезия внутрипеченочных желчных протоков.

Соотношение секреторно-двигательной функций желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков:

а) соотношение ПДФ, ПСФ в норме; б) относительное преобладание ПДФ, ПСФ

желчного пузыря; в) «компенсаторное» повышение ПДФ, ПСФ внутрипеченочных желчных протоков.

Состояние сф.Люткенса: нормотонус, гипертонус.

Состояние сф.Одди: нормотонус, гипотонус, гипертонус умеренный, выраженный, спазм

Поступление РФП в кишечник: своевременное, активное, ускорено, замедлено, слабое, отсутствует.

Эвакуация из желудка: «жидкой пищи» - в норме, замедлена, ускорена; «твердой пищи» - в норме, замедлена, ускорена.

Дуоденогастральный рефлюкс: ____ %

Примечание _____

Врач _____

Медсестра _____

Основные показания к исследованию: заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, желтухи различной этиологии, дисфункции билиарного тракта, аномалии и пороки развития желчевыводительной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно панкреатобилиодуоденальной

зоны, абдоминальный синдром неясной этиологии, подозрение на наличие ДГР, необходимость оценки моторно-эвакуаторной функции желудка, а также контроль консервативного и хирургического лечения заболеваний органов пищеварения, постхолецистэктомический синдром.

3 ЦВКГ им. А.А.Вишневого
отделение Радионуклидной
диагностики

С-в 14 отд

23.12.2002

ПЕЧЕНЬ

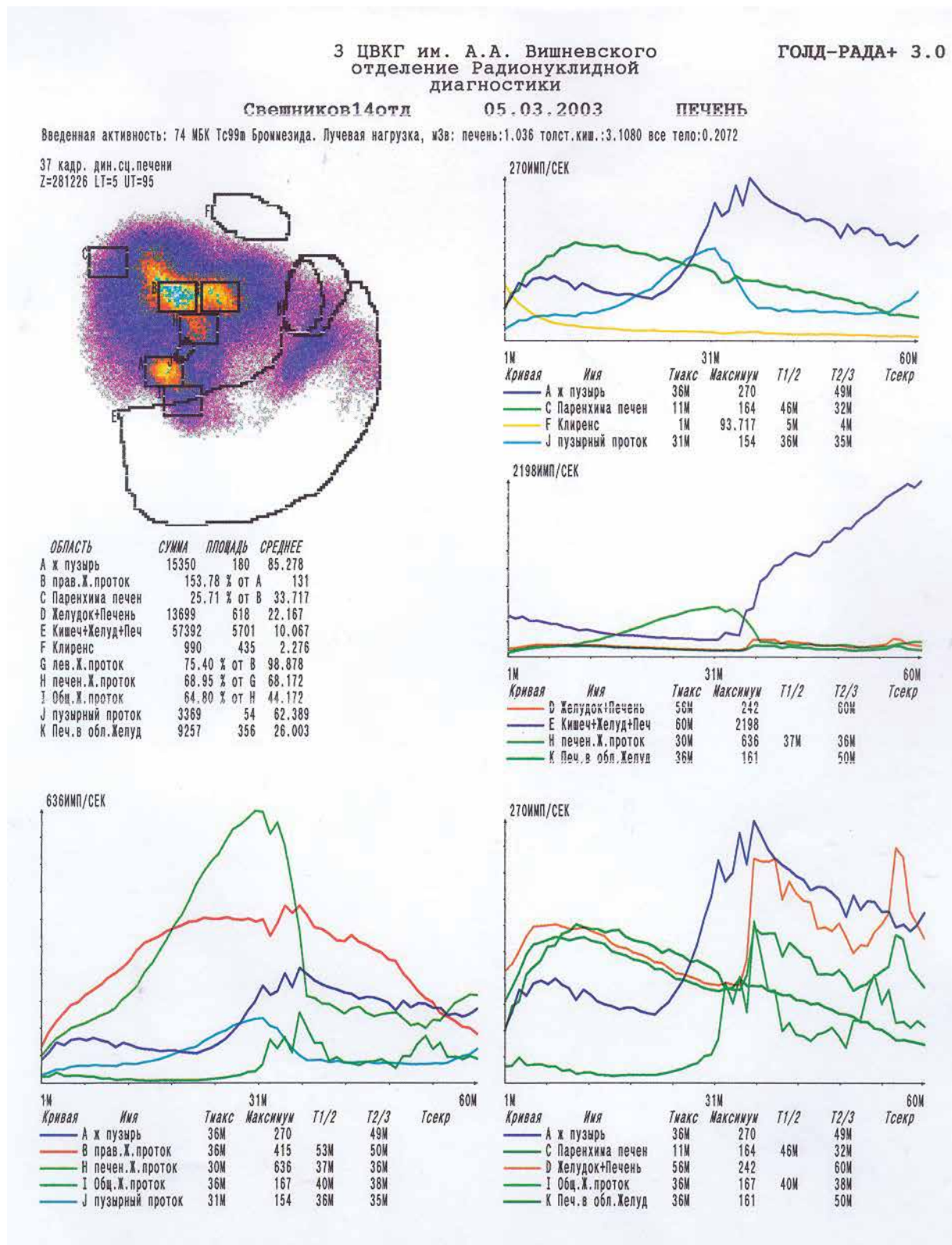


Рис. 1. Клинический пример приложения к Протоколу исследования – изображение печени с зонами интереса и кривыми «активность-время» в выделенных зонах интереса.

Основные параметры нормы и патологии

В норме на сцинтиграммах отчетливо визуализируется изображение печени, форма и размеры которого соответствуют анатомическим особенностям органа. Желчный пузырь также четко визуализируется, форма его округлая или овальная, расположение у нижнего края печени по правой средне-ключичной линии или у нижнего полюса правой доли печени. После желчегонного завтрака изображение желчного пузыря прогрессивно уменьшается в размерах с одновременным выведением препарата в кишечник. Магистральные желчные протоки (общий желчный, общий печеночный, правый и левый долевые) хорошо контрастируются.

Основные количественные показатели транзита Броммезиды-99mTc в норме: время максимального накопления РФП в гепатоцитах Tmax - 7-13 мин; период полувыведения РФП из паренхимы печени T1/2 - 19-30 мин; время появления в желчном пузыре - 4-8 мин; время максимального накопления в желчном пузыре - 25-40 мин; латентное время Tлат - 1-9 мин; показатель двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря - 35-65%; показатель секреторной функции желчного пузыря - 7-15. Дуоденогастральный рефлюкс в норме не определяется. Скорость эвакуации «жидкой пищи» (меченой РФП воды) из желудка в норме (T1/2 вывед.) - 5-10 мин, «твердой пищи» - 25-50 мин. Остальные показатели представлены в бланке результатов исследования (см. ниже).

Пороки и аномалии развития желчного пузыря и желчных протоков (деформации, перегибы, перетяжки) проявляются изменением формы, контуров и характера распределения внутривезикулярной и интрапротоковой активности в виде дву-, многоядерности распределения РФП в желчном пузыре, расширения, деформации желчных протоков.

При хроническом гепатите наблюдаются равномерное (правой и левой долей) увеличение печени, увеличиваются Tmax накопления РФП в печени более 13 мин и в желчном пузыре - более 40 мин, T1/2 выведения из паренхимы печени более 30 мин, клиренс крови более 10 мин. Степень поражения паренхимы печени можно разделить на легкую (Tmax 14-20 мин), умеренную (Tmax 21-30 мин) и тяжелую (Tmax более 30 мин). Наряду с этим, в тяжелых случаях, отмечается повышенное накопление РФП в почках в течение первых 15 мин после инъекции вследствие определенной степени печеночной недостаточности.

При алкогольном гепатозе динамика транс-

фера дериватов имидадиуксусной кислоты типа ХИДА, как и при гепатографии с J-131-бенгалроз, выше нормы.

Холестаза сопровождается сдвигом максимума накопления препарата в паренхиме печени вследствие задержки выведения РФП из системы желчных ходов - на сцинтиграммах могут определяться изображения расширенных интрапеченочных желчных протоков. Длительный холестаз приводит к деформации изображения печени за счет преимущественного увеличения левой доли. Как и при гепатите увеличиваются Tmax печени и время визуализации желчного пузыря. Концентрация РФП в желчном пузыре снижается. Главным признаком холестаза является отсутствие выведения РФП в кишечник после приема желчегонного завтрака вследствие непроходимости желчных путей.

При полной обтурации общего желчного протока, что сопровождается развитием желтухи, на сцинтиграммах наблюдается резкое снижение накопления РФП в паренхиме печени (Tmax более 30 мин), интенсивность накопления увеличивается в течение нескольких часов. При полной обтурации определяется расширенный общий желчный проток (в 3-4 раза больше нормы), визуализация которого возможна при закрытии сф. Одди. При статической сцинтиграфии с радиоколлоидами изображение его может имитировать «холодный» очаг.

Желчнокаменная болезнь проявляется дефектом накопления РФП в проекции желчного пузыря при конкрементах более 2 см, а также «феноменом отключенного желчного пузыря» - отсутствием визуализации его при наличии активного выхода РФП в кишечник, что может наблюдаться также при обструкциях везикулярного протока.

Хронический холецистит характеризуется поздней и недостаточной визуализацией желчного пузыря (>8 мин), снижением его секреторной функции (ПСФ<7), обусловленных фиброзными и воспалительными процессами в теле, шейке желчного пузыря и его протоке.

Нарушение секреторной (концентрационной) функции желчного пузыря (ПСФ) наблюдается на фоне нормального трансфера РФП, однако накопление его в ЖП резко снижено и его визуализация даже к 30 мин остается нечеткой или отсутствует. В то же время отсутствие визуализации ЖП не свидетельствует о полном нарушении его функции, поскольку при холеграфии изображение его все же удавалось получить. В таких случаях необходимо проведение исследования через 1 или 2 ч после инъекции.

Нарушение двигательной (сократительной) функции желчного пузыря (ПДФ) заключается в снижении реакции его опорожнения после приема желчегонного завтрака.

Гипомоторная дискинезия желчного пузыря характеризуется снижением показателя двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря менее 35%, увеличением Тлат ЖП на желчегонный завтрак более 5 мин и T1/2 выведения РФП из желчного пузыря.

Гипермоторная дискинезия желчного пузыря характеризуется повышением его двигательной функции (ПДФ) более 65% или значительным самопроизвольным сокращением до приема желчегонного завтрака.

Врожденное отсутствие желчного пузыря сопровождается полным отсутствием на сцинтиграммах желчного пузыря в течение всего времени исследования. При этом наблюдается характерная картина образования отчетливого депо РФП в области внутрипеченочных желчных протоков. Отсутствие желчного пузыря сочетается, как правило, с недостаточностью сф. Одди - непрерывное выделение РФП в кишечник натошак, которое не усиливается после приема желчегонного завтрака.

Гипермоторная дискинезия сфинктера пузырного протока (сф. Люткенса) характеризуется появлением на восходящем сегменте кривой с области желчного пузыря участка «временного плато» с последующим новым подъемом кривой до приема желчегонного завтрака, что объясняется временным спазмом сф. Люткенса.

Гипотоническое состояние сфинктера Одди характеризуется быстрым и значительным выделением препарата в кишечник до приема желчегонного завтрака. Уже с 15 мин, иногда и раньше, на сцинтиграммах визуализируются двенадцатиперстная кишка и петли тонкой кишки. Свободный выход РФП в кишечник не позволяет создать необходимое давление в системе желчных протоков для открытия клапанов желчного пузыря - в результате РФП в ЖП не поступает и он слабо или вообще не визуализируется, в частности, при дуодените. После введения морфина, вызывающего спазм сф. Одди, последний закрывается и появляется изображение желчного пузыря.

Умеренное гипертоническое состояние сфинктера Одди характеризуется тем, что поступление РФП в кишечник длительное время отсутствует и наступает только после сокращения желчного пузыря, преодолевающее сопротивление сфинктера.

Выраженный гипертонус сфинктера Одди характеризуется тем, что после желчегонного завтрака выведение препарата из желчного пузыря сопровождается одновременным подъемом активности на нисходящем сегменте кривой с области печени, что связано с обратным забросом желчи в вышележащие печеночные протоки из-за повышенного давления в конечном отделе билиарного тракта. Поступление препарата в кишечник при этом временно отсутствует. Для уточнения проводят фармакологическую пробу с нитроглицерином, который снимает спазм сф. Одди и способствует восстановлению сократительной (двигательной) способности желчного пузыря.

Хронические воспалительные и функциональные изменения гастродуоденальной области (гастродуоденит, язвенная болезнь, панкреатит и др.), наряду с признаками, определяющими патологию желчевыводительной системы (холецистит, дискинезии и др.), характеризуются увеличением латентного времени (Тлат) реагирования на желчегонный завтрак.

Помимо оценки состояния функции гепатобилиарной системы, препараты HIDA целесообразно использовать для дифференциальной диагностики очаговых поражений паренхимы печени, выявленных при статической сцинтиграфии печени с радиоколлоидами. У больных с расширенными внутрипеченочными желчными протоками при исследовании с радиоколлоидами могут выявляться дефекты накопления РФП, имитирующие опухоли. На гепатобилисцинтиграммах у таких пациентов на месте дефектов накопления радиоколлоида («холодных очагов») обнаруживаются скопления Tc-99m-броммезиды (HIDA) в области желчных протоков.

Результаты гепатобилисцинтиграфии более информативны, чем рентгенологические методики диагностики дискинезий желчевыводящих путей. В 70% случаев клинико-рентгено-эндоскопического диагноза дуоденита оказалось следствием недостаточности сф. Одди. В 50% случаев при рентгенологически (холеграфия, холангиография) установленной нормальной концентрационной функции желчного пузыря методом радионуклидной холецистографии выявлялась пониженная функция желчного пузыря. Если задержка РФП в системе внутрипеченочных желчных протоков устанавливается достаточно надежно, то рентгенологическими методиками этого установить не удается [15].

Таким образом, компьютерная гепатобилигастросцинтиграфия с Технецием-99м-Броммезидой даже на фоне выраженной гипербилирубинемии позволяет комплексно оценить поглотительно-выделительную функцию полигональных клеток печени, концентрационную и моторную функцию желчного пузыря, проходимость желчных путей, диагностировать различные по характеру и локализации дисфункции билиарного тракта, состояние сфинктеров Люткенса, Одди, а также концентрационную, двигательную функцию внутрипеченочных желчных протоков, их соотношение с аналогичными функциями желчного пузыря, наличие и степень выраженности дуоденогастрального рефлюкса и моторно-эвакуаторную функцию желудка в одном исследовании.

Литература

1. Abel J.J., Rowntree L.G. On the pharmacological action of some phtaleins and their derivaties with especial reference to their behavior as purgatives. *Int. J. Pharmac. exp. Ther.* 1901; 1: 235-40.
2. Dalprat G. Studies on liver function: rose bengal elimination from blood as influenced by liver injury. *Arch. Int. Med.* 1923; 32: 401.
3. Taplin G., Meredith O., Kade H. The radioactive I131-tagged-Rose Bengal uptake-excretion test for the liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45: 665-7.
4. Anger H. Gamma-Ray and Positron Scintillation Camera. *Nucleonics.* 1963; 21(10): 56-9.
5. Biersack H. Radiopharmacology of IDA-derivatives in experimental liver parenchymal damage as well as obstructed bileducts. - In: *Cholescintigraphy (ed.Cox P);* 1981: 44-53.
6. Klingensmith W., Koep L., Fritzberg A. Bile leak into a hepatic abscess in a liver transplant: Demonstration with 99mTc-diethyliminodiacetic acid. *Am. J. Roentgenol.* 1978; 131: 889-91.
7. Abiru H., Sarna S.K., Condon R.E. Contractile mechanisms of gallbladder filling and emptying in dogs. *Gastroenterology.* 1994; 106(6): 1652-61.
8. Bishop L.A., Gerskowitch V.P., Hull R.A., Shankley N.P., Black J.W. Combined dose-ratio analysis of cholecystokinin receptor antagonists, devazepide, lorglumide and loxiglumide in the guinea-pig gallbladder. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106(1): 61-6.
9. Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г. Применение радионуклидных методов при неотложных состояниях. В кн: *Тез. докл. 3-й юбилейной науч.-практ. конф. 574 военного клинического госпиталя МВО. М.; 2001: 98-100.*
10. Galli G., Valenza V. Is there still a role for functional radionuclide study of the liver? *Rays.* 1997; 22(2): 228-48.
11. Storey G.R., Carmalt H., Van-der-Wall H., Allman K.C. Tc-99m HIDA scintigraphic localization of biliary leak after hydatid cyst resection. *Clin. Nucl. Med.* 1997; 22(9): 643-4.
12. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения метастазов колоректального рака в печень. *Анналы хир. гепатол.* 1999; 4(2): 7-9.
13. Balan K.K., Vinjamuri S., Maltby P., Bennett J., Woods S., Playfer J.R. et. al. Gastroesophageal reflux in patients fed by percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): detection by a simple scintigraphic method. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(6): 946-9.
14. Касаткин Ю.Н., Миронов С.П., Миронова Е.С. Сцинтиграфия гепатобилиарной системы с HIDA-99mTc. *Медицинская радиология.* 1980; 4: 54-7.
15. Миронов С.П., Касаткин Ю.Н. Радионуклидная холецистография (лекция). М.: РИО ЦОЛИУВ; 1984. 12 с.
16. Крашутский В.В. Новый радионуклидный метод диагностики дуодено-гастрального рефлюкса в сочетании с динамической сцинтиграфией печени, радиохолестистографией. В кн.: *Актуальные вопросы диагностики и лечения неотложных состояний у лиц пожилого возраста: тез. докл. XXIV науч. конф. 3 ЦВКГ им.А.А.Вишневого. М.; 1992: 75-7.*
17. Крашутский В.В. Одномоментное изучение моторно-эвакуаторной функции желудка, дуоденогастрального рефлюкса и гепатобилиарной системы. В кн.: *Актуальные проблемы санаторно-курортного лечения и реабилитации больных с заболеваниями внутренних органов: тез. докл. к 60-летию ЦВКС «Архангельское». Информ. сб. N 3, вып. 68. М.; 1993: 80-2.*
18. Крашутский В.В. Радионуклидный метод одномоментного изучения поглотительно-выделительной функции гепатоцитов, концентрационно-сократительной функции желчного пузыря, желчных протоков, моторно-эвакуаторной функции желудка и дуоденогастрального рефлюкса. В кн.: *Проблемы клинической медицины: материалы науч.-практ. конф., посвящен. 80-летию ЦКБ N 4 им. Н.А.Семашко МПС России. 1994; т. 2: 106-8.*
19. Крашутский В.В. Радионуклидный способ определения дуоденогастрального рефлюкса на гамма-камере с компьютером. Удостоверение на рационализаторское предложение № 43 от 12.06.1999 г, принятое 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ.
20. Крашутский В.В. Определение эвакуаторной функции желудка в одном исследовании с динамической сцинтиграфией печени с Технецием-99м-броммезидой. Удостоверение на рационализаторское предложение № 45 от 12.06.1999 г, принятое 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ.
21. Крашутский В.В. Одномоментное изучение функции гепатоцитов, желчного пузыря, внутрипеченочных желчных протоков, дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка с Технецием-99м-броммезидой. Удостоверение на рационализаторское предложение № 74 от 22.10.1999 г, принятое 3 ЦВКГ им. А.А.Вишневого МО РФ.
22. Крашутский В.В. Радионуклидный способ изучения функции внутрипеченочных желчных протоков с Технецием-99м-броммезидой. Удостоверение на рационализаторское предложение № 75 от 22.10.1999 г, принятое 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ.
23. Пикурин С.М. Нарушения гепатобилиарной системы при очаговых поражениях печени и болезнях билиодуоденальной зоны (диагностика, прогноз и контроль лечения): Дис...д-ра мед. наук. М.; 2003. 687 с.
24. Иванов Ю.В. Нарушения гепатобилиарной системы при хроническом холецистите и постхолецистэктомии

- ческом синдроме: Дис...канд. мед. наук. М.; 2005. 174 с.
25. Агаева З.А. Лабораторные и лучевые методы исследования в комплексной оценке состояния гепатобилиарной системы при хирургическом лечении злокачественных опухолей печени: Дис...д-ра мед. наук. М.; 2009. 265 с.
26. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Кинетика желчи при калькулезном холецистите по данным гепатобилиастроцинтиграфии. В кн.: Материалы докл. XXXII научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС и РАМН «Проблемы эффективности медицинской помощи и стандартизации в здравоохранении». Красногорск; 2002: 85-6.
27. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Показатели радионуклидной гепатобилиастрографии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В кн.: Материалы докл. XXXII научно-практической конференции врачей 5 ЦВКГ ВВС и РАМН «Проблемы эффективности медицинской помощи и стандартизации в здравоохранении». Красногорск; 2002: 87-8.
28. Крашутский В.В., Михайлов Н.Е., Пикурин С.М., Петько А.П. Показатели гепатобилиастроцинтиграфии при разгрузочной диетотерапии. В кн.: Тез. докл. науч. конф. ГВМУ МО РФ, ЦВКГ им. А.А. Вишневого, ГИУВ МО РФ и НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского «Оказание специализированной хирургической помощи при травмах и ранениях сосудов» 6-7 июня 2002 г. Красногорск; 2002: 104-5.
29. Пикурин С.М., Китаев А.В., Крашутский В.В., Командная С.В., Кочетова И.А., Моисеева Е.С. и др. Показатели гепатобилиастроцинтиграфии при гемигепатэктомии. В кн.: Тез. докл. науч. конф. ГВМУ МО РФ, ЦВКГ им. А.А. Вишневого, ГИУВ МО РФ и НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского «Оказание специализированной хирургической помощи при травмах и ранениях сосудов» 6-7 июня 2002 г. Красногорск; 2002: 173-5.
30. Пикурин С.М., Царев М.И., Крашутский В.В. Гепатобилиарная система при криодеструкции метастазов рака в печени. В кн.: Тез. докл. науч. конф. ГВМУ МО РФ, ЦВКГ им. А.А. Вишневого, ГИУВ МО РФ и НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского «Оказание специализированной хирургической помощи при травмах и ранениях сосудов» 6-7 июня 2002 г. Красногорск; 2002: 175-7.
31. Пикурин С.М., Командная С.В., Кочетова И.А., Моисеева Е.С., Назарьев Б.М., Крашутский В.В. Сравнительная характеристика показателей гепатобилиастроцинтиграфии при хроническом гастрите и гастродуодените. В кн.: Тез. докл. науч. конф. ГВМУ МО РФ, ЦВКГ им. А.А. Вишневого, ГИУВ МО РФ и НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского «Оказание специализированной хирургической помощи при травмах и ранениях сосудов» 6-7 июня 2002 г. Красногорск; 2002: 180-1.
32. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Показатели гепатобилиастроцинтиграфии при хроническом панкреатите. В кн.: Материалы международного конгресса хирургов (Петрозаводск 22-24 мая 2002 г.): Панкреатит острый и хронический. Петрозаводск; 2002; т. 1: 131-2.
33. Крашутский В.В., Пикурин С.М., Царев М.И. Гепатобилиастроцинтиграфия при метастазах рака толстой кишки в печень до и после их криодеструкции. В кн.: Материалы международного конгресса хирургов (Петрозаводск 22-24 мая 2002 г.): Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии. Петрозаводск; 2002; т. 2: 82-3.
34. Пикурин С.М., Крашутский В.В. Состояние гепатобилиарной системы после хирургического лечения эхинококкоза печени. Военно-медицинский журнал. 2002; 323(7): 73-4.
35. Пикурин С.М., Крашутский В.В. Гепатобилиарная система при непаразитарных кистах печени. Военно-медицинский журнал. 2002; 323(8): 47-9.
36. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Гепатобилиарная система при гемангиомах печени. Военно-медицинский журнал. 2002; 323(10): 33-6.
37. Пикурин С.М. Нарушения желчевыводящей системы при хронических заболеваниях гастробилиодуоденальной зоны. Военно-медицинский журнал. 2003; 1: 73-4.
38. Пикурин С.М. Компьютерная гепатобилиастроцинтиграфия в дифференциальной диагностике первичного и метастатического рака печени. Военно-медицинский журнал. 2003; 2: 59-60.
39. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Возможности гепатобилиастроцинтиграфии в оценке функционального состояния гепатобилиарной системы при вторичном раке печени. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003; 13(3): 31-4.
40. Крашутский В.В., Пикурин С.М. Гепатобилиастроцинтиграфия в оценке состояния гепатобилиарной системы при первичном раке печени. Клиническая медицина. 2003; (3): 33-6.
41. Пикурин С.М., Иванов Ю.В., Крашутский В.В. Нарушения гепатобилиарной системы при постхолецистэктомическом синдроме. Военно-медицинский журнал. 2004; 325(10): 74.
42. Пикурин С.М., Иванов Ю.В., Крашутский В.В. Нарушения гепатобилиарной системы после лапароскопической холецистэктомии в ближайший послеоперационный период. Военно-медицинский журнал. 2004; 325(12): 51.

Контакты авторов:

Крашутский В.В.

e-mail: vkrashutskiy@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-08:616.42:617.58

Карандин В.И., Рожков А.Г., Шкловский Б.Л.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ II-III СТАДИИ

ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России,
г. Красногорск, Московская область.

Аннотация. Основная причина неудовлетворительных результатов хирургического лечения гигантских вторичных лимфедем нижних конечностей кроется в недооценке уровня и выраженности нарушений интерстициального массопереноса из пораженной конечности, а, следовательно, и к неправильному выбору методов лечения (в том числе хирургических), которые не могут компенсировать имеющиеся нарушения интерстициального массопереноса в тканях. Решение еще одной проблемы лечения вторичных гигантских лимфедем нижних конечностей – обновления тканей на пораженной конечности – нашли в поэтапном иссечении возможно большего количества фиброзированных, необратимо измененных поверхностных тканей (кожи и подкожной клетчатки) на стопе и голени, препятствующих восстановлению интерстициального массопереноса. Перед выполнением операции на конечности производили хроническое канюлирование ГП по предложенной нами методике, при котором возможно проведение повторных курсов выведения лимфы через длительные интервалы (2-4 мес.). Проведение сеансов лимфокомпрессии с использованием моделированных биндажей в промежутках между этими процедурами обеспечивает уменьшение емкости чрезмерно расширенных интерстициальных пространств в поверхностных тканях (коже и подкожной клетчатке) пораженной конечности и делает менее травматичной операцию иссечения этих тканей.

Использование указанных лечебных пособий, по нашему мнению, должно быть также весьма эффективным в ликвидации хронического воспаления в поверхностных тканях пораженной лимфедемой нижней конечности.

Ключевые слова: лимфедема, лимфовенозная недостаточность, лимфокомпрессия, нарушение трофики.

Karandin V.I., Rozhkov A.G., Shklovskii B.L.

THE USE OF LYMPHATIC TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF SECONDARY LYMPHEDEMA OF THE LOWER LIMBS STAGE II-III

FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A. Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia, Krasnogorsk,
Moscow Region.

Abstract. Traditional surgical aortic valve replacement (aortic valve replacement) is the «gold standard» treatment for patients with critical aortic stenosis to improve life expectancy and quality of life. Transcatheter aortic valve implantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI) is an alternative treatment for inoperable patients with critical aortic stenosis or high-risk patients. The method requires a multidisciplinary approach, including the so-called «Heart Team»: cardiac surgeon, cardiologist and anesthesiologist. In inoperable patients with critical aortic stenosis TAVI has significantly better results compared to drug therapy and valvuloplasty. In addition, early outcomes of TAVI and surgical AC prosthetics in high-risk patients are comparable.

In the 16 years since the first pioneering procedure, Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has come of age and has become a routine aortic valve replacement strategy, increasingly performed under moderate sedation, through transfemoral access. The simplification of the procedure, the accumulation of clinical experience and lymph compression in the design of valves and delivery systems have led to a significant reduction in the complications of this procedure. These achievements have led to the transition to groups of patients with medium and low risk.

Keywords: lymphedema, lymphatic-venous insufficiency, lymphatic compression, violation of the trophic.

Лимфедема – хроническое заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая недостаточность лимфатического транспорта и внешне проявляющееся отеком тканей и трофическими расстройствами. По оценкам ВОЗ, в мире лимфедемой страдают около 120 млн. человек, их них более чем у 10 млн. лимфедема развилась на фоне хронической инфекции. В 91% случаев лимфедема возникает на нижних конечностях, где условия для оттока лимфы менее благоприятны [1].

Если лимфедема возникает в результате врожденной дисплазии лимфатических структур, то она называется первичной. Вторичная лимфедема встречается чаще первичной и является следствием повреждения лимфатических узлов и сосудов при травмах, ожогах, хирургических вмешательствах, проведении лучевой терапии, развитии инфекции. Лимфедемы, развивающиеся на верхних и нижних конечностях, называются периферическими.

Лечение периферической лимфедемы может осуществляться консервативными и хирургическими методами. Консервативные мероприятия включают тщательный гигиенический уход за кожей, проведение ручного лимфодренажа и различных видов компрессионной терапии, пневмомассажа, внутрисосудистое лазерное облучение крови, применение антимикробных и противогрибковых препаратов, использование специально разработанных комплексов физических упражнений.

Методы хирургического лечения лимфедем представлены различными видами микрохирургических операций (наложение лимфовенозных анастомозов, аутоаутопересадка лимфатических сосудов и узлов с формированием лимфонодулово-венных шунтов), липосакциями, циторедуктивными операциями (удаление избытка кожи и подкожной клетчатки), транспозициями сальника (мостовые операции) для создания перилимфатических путей оттока тканевой жидкости из пораженной конечности [2].

Наибольшие трудности представляет лечение лимфедем нижних конечностей II-III стадии, осложненных хронической инфекцией (чаще рожистым воспалением). У большей части больных с такой патологией с помощью перечисленных методов консервативного и хирургического лечения удовлетворительного качества жизни добиться не удается [3].

Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных вторичной лимфедемой нижних конечностей III стадии, осложненной хронической инфекцией, оперированных нами в 1989-1995 годах, когда широкое распространение получили различные способы лимфовенозного

шунтирования, а также данные других авторов о результатах хирургического лечения подобных форм лимфедем различными способами позволили прийти к следующему заключению: основная причина неудовлетворительных результатов хирургического лечения таких лимфедем кроется в недооценке уровня и выраженности нарушений интерстициального массопереноса из пораженной конечности, а, следовательно, и к неправильному выбору методов лечения (в том числе хирургических), которые не могут компенсировать имеющиеся нарушения интерстициального массопереноса в тканях. Основанием для такого заключения послужили следующие рассуждения.

Лимфатические сосуды и вены нижних конечностей, как наиболее периферично расположенные эфферентные сосуды, в течение дня (при вертикальном положении тела) подвергаются большой и длительной гидростатической нагрузке, хотя по строению ничем не отличаются от аналогичных сосудов других областей человеческого тела. Даже у совершенно здорового человека объем дистальных отделов нижних конечностей (стопы и голени) к концу дня несколько возрастает за счет увеличения крове- и лимфообращения сосудов и некоторой задержки тканевой жидкости в интерстициальных пространствах мягких тканей. Такова плата современного человека за переход его дальних предков к прямохождению.

Однако функциональная состоятельность эфферентных сосудов нижних конечностей во многом определяется их расположением в тканях. Наши данные и данные других авторов свидетельствуют о том, что основной отток лимфы из пораженной лимфедемой конечности осуществляется по сосудам глубокой сети лимфообращения. При выполнении лимфографии больным с вторичной лимфедемой нижних конечностей II-III стадии путем введения контрастного вещества в лимфатические сосуды стопы мы никогда не наблюдали его перемещения по сосудам поверхностной сети лимфообращения выше верхней трети голени, в то время как по сосудам глубокой сети лимфообращения оно перемещалось до паховых или подвздошных лимфатических узлов. Не выявлялись также перетоки контрастного вещества из поверхностной сети лимфообращения в глубокую. Отток лимфы по сосудам глубокой сети лимфообращения обеспечивается не только сокращениями миоцитов и работой клапанов лимфангионов, но и сокращениями мышц голени и бедра, меньшей возможностью перерастяжения глубоких лимфатических сосудов и развития клапанной недостаточности (эти сосуды со всех сто-

рон окружены мышцами, а последние плотной фасцией, которые создают дополнительное внешнее давление на сосуды и препятствуют растяжению их стенок) и частым ритмичным сдавливанием лимфатических сосудов пульсирующими артериальными сосудами. Все это способствует более активному перемещению лимфы в центральном направлении по глубоким лимфатическим сосудам [4].

Лимфатические сосуды поверхностной сети лимфообращения и подкожные вены нижних конечностей находятся в менее благоприятных условиях. Они со всех сторон окружены рыхлой, подвижной, легкодеформируемой жировой тканью с небольшим содержанием экстрацеллюлярного матрикса и характеризующейся слабым развитием кровеносных и лимфатических микрососудов. Поэтому лимфатические сосуды поверхностной сети лимфообращения более чувствительны к повышенной гидростатической нагрузке и их функциональная недостаточность в обеспечении интерстициального массопереноса проявляется раньше [5].

В результате травмы и развития хронической инфекции при лимфедеме в поверхностных тканях конечностей (коже, подкожной клетчатке) происходит ряд последовательных патологических изменений, которые в первую очередь характеризуются дезорганизацией соединительной ткани. В подкожной клетчатке, и без того отличающейся низким содержанием экстрацеллюлярного матрикса, разрушение основного вещества и коллагеновых волокон приводит к накоплению гликозаминогликанов, нарушению связей между клетками, расширению интерстициальных пространств. Эти изменения тканей в коже и подкожной клетчатке сопровождаются нарушением клеточного метаболизма, гибелью клеток, активацией процессов перекисного окисления липидов, накоплением в интерстиции большого количества белковых макро- и микромолекул, модифицированных липопротеинов. Перестроенные таким образом ткани обладают повышенными антигенными и агрессивными свойствами и становятся благоприятной средой для колонизации различными патогенными микроорганизмами [6].

Распространение инфекции в поверхностных тканях конечности и повторные обострения инфекционного процесса, чаще протекающие с клиникой тяжелого эндотоксикоза, усугубляют течение морфологических изменений в них. Из-за высокой токсичности лимфы, возникающей в периоды обострения хронической инфекции, происходит разрушение поверхностной сети лимфообращения в конечности. В лимфатическом микроузле наблюдается фрагментация сосудов, неравномерное

изменение их диаметров, появление лимфангиоэктазий. В более крупных лимфатических сосудах раньше появляются изменения, связанные с поражением сократительного аппарата лимфангионов (истончение мышечного слоя, атрофия миоцитов, уменьшение их количества и нарушения ориентации), затем изменения эндотелиоцитов (появление цитоплазматических выростов, вакуолизация цитоплазмы), и наконец, - вторичные изменения стенок сосудов в поздних стадиях развития лимфедемы (явления пролиферативной и дистрофической лимфангиопатии, окклюзия просвета, атрофия стенки вплоть до ее разрушения, внутрипросветное образование белковых коагулятов) [7].

В поздних стадиях заболевания в лимфатических узлах (подколенных, паховых и подвздошных) выявляются выраженные склеротические изменения, обусловленные длительным течением хронической инфекции.

Рецидивы воспалительного процесса в нижней конечности приводят также к необратимым фиброзным изменениям кожи и подкожной клетчатки, которые вызывают дополнительное сдавление не только поверхностных лимфатических сосудов, но и вен. Недостаточность венозного кровотока приводит к усилению капиллярной фильтрации при недостаточном поступлении белков в интерстициальное пространство. Так возникает лимфопаренхимозная недостаточность в пораженной конечности с развитием комбинированного отека [8].

Итак, нарушения интерстициального массопереноса у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей II-III стадии в общем виде сводятся к следующему. Из-за повреждения макро- и микрососудов поверхностной сети лимфообращения лимфоотток из кожи и подкожной клетчатки стопы, голени и большей части бедра пораженной конечности оказывается несостоятельным на всем протяжении последней. Обновление биологической среды вокруг специализированных клеток в этих тканях в основном происходит за счет медленного перемещения интерстициальной жидкости по тканевым каналам в те ткани таза и поясничной области, в которых дренирующая функция лимфатической системы сохранена. Большая часть такого перетока жидкости по тканевым каналам происходит в ночное время. Развитие блокады оттока лимфы на уровне паховых и подвздошных лимфатических узлов, где в норме происходит слияние основных потоков лимфы из глубокой и поверхностной сетей лимфообращения в конечности, вызывает затруднение оттока лимфы из тканей малого таза и поясничной области. Вследствие

этого из указанных областей значительная часть интерстициальной жидкости также эвакуируется по тканевым каналам [9].

Таким образом, на уровне подвздошных лимфатических узлов между подблоковым и надблоковым внеклеточными секторами тканей возникает градиент давления интерстициальной жидкости, под действием которого последняя по тканевым каналам перемещается из подблокового сектора в надблоковый. Градиент этот небольшой по величине, так как подбловый внеклеточный сектор является частью большого массива тканей (ткани пораженной конечности, частично ткани таза и поясничной области), весьма податлив к растяжению и депонированию громадного количества жидкости, а эластические свойства измененных перерастянутых тканей не в состоянии создавать достаточного давления для адекватного перемещения скоплений интерстициальной жидкости по тканевым каналам [10].

Реальный путь деблокирования оттока лимфы из пораженных лимфедемой нижних конечностей мы видим в создании мощной сети коллатерального лимфообращения вокруг поясничных лимфатических стволов, подвздошных и бедренных лимфатических сосудов. Располагая достаточно большим собственным материалом по изучению в клинике и экспериментах функционирования различных отделов лимфатического русла, мы обнаружили, что при блокаде лимфооттока решающее значение на формирование коллатерального лимфообращения оказывают влияние два взаимосвязанных фактора: величина градиента давления между надблоковым и подблоковым внеклеточными секторами тканей и скорость перемещения интерстициальной жидкости по тканевым каналам между ними [15]. Вот почему в предложенном способе лечения эта задача решается использованием двух лечебных пособий: канюлированием ГП с длительным наружным выведением лимфы и проведением лимфокомпрессионной терапии.

Решение еще одной проблемы лечения вторичных гигантских лимфедем нижних конечностей – обновления тканей на пораженной конечности – нашли в поэтапном иссечении возможно большего количества фиброзированных, необратимо измененных поверхностных тканей (кожи и подкожной клетчатки) на стопе и голени, препятствующих восстановлению интерстициального массопереноса. При этом рассчитывали на естественное обновление менее измененных, глубже расположенных тканей голени (мышечных фасций, мышц, стенок глубоких кровеносных и лимфатических сосудов), а также поверхностных и

глубоких мягких тканей бедра с учетом меньшей выраженности изменений в них и улучшения условий для лимфооттока в результате лечения.

Использование указанных лечебных пособий, по нашему мнению, должно быть также весьма эффективным в ликвидации хронического воспаления в поверхностных тканях пораженной лимфедемой нижней конечности.

Цель работы: разработать и доказать на практике этиопатогенетическую направленность и высокую эффективность нового способа лечения вторичной лимфедемы нижних конечностей II-III стадии, осложненной хронической инфекцией.

Материал и методы исследования.

В настоящее время под нашим наблюдением находятся 28 больных, которым с января 2005 года по декабрь 2014 года в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого проведено лечение по поводу вторичных лимфедем нижних конечностей II-III стадии, осложненных хронической инфекцией, с использованием предложенного нами способа лечения. Среди них 11 (39,3%) мужчин и 17 (60,7%) женщин. Средний возраст лечившихся составил $34,7 \pm 5,4$ лет.

У всех больных была поражена одна конечность, в анамнезе травма этой конечности с последующим развитием хронического рецидивирующего рожистого воспаления и возникновением в большей или меньшей степени выраженных трофических нарушений (гиперпигментаций, папилломатозных образований, трещин и изъязвлений кожи на голени, лимфореи). До поступления в госпиталь консервативное лечение в полном объеме с ранних стадий заболевания получали 9 (32,1%) больных, остальным оно проводилось непостоянно (7-25,0%) или не проводилось вовсе (12-42,9%). Существенного эффекта от проводимого консервативного лечения не наблюдалось ни в одном случае. У 13 (46,4%) больных рецидивы рожистого воспаления имели место в течение последнего года, предшествовавшего началу проводимого нами лечения.

При первичном поступлении у 6 (21,4%) больных диагностирована лимфедема II стадии, у 22 (78,6%) – лимфедема III стадии. У больных с лимфедемой II стадии объем стопы и голени пораженной конечности превышал таковой на здоровой конечности в среднем на 34,8%, а у больных с лимфедемой III стадии – на 47,8% соответственно (измерение объемов конечности производили в специальной ножной ванне).

Основная цель проводимых специальных диагностических исследований (лимфография, лимфосцинтиграфия, дуплексное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография,

рентгеновская компьютерная томография) до лечения и в процессе лечения заключалась в уточнении локализации уровней наиболее значимых нарушений лимфооттока, визуализации сохранившихся путей лимфооттока, обнаружении путей коллатерального лимфооттока, исключении патологии со стороны кровеносных сосудов, контроле за структурными изменениями мягких тканей пораженной конечности [10].

Помимо этих, широко известных в клинической практике методов обследования больных с обсуждаемой патологией, мы в перечень обследования включили собственную методику поэтажного комплексного исследования центральных отделов лимфатического русла, подробно описанную в нашей монографии «Эфферентная терапия в хирургической клинике», 2010 год. Эта методика позволяет одновременно изучать структуру стенки лимфатического сосуда с помощью внутрисосудистого ультразвукового датчика, производить манометрию и лимфографию на уровне фиксации измерительного катетера. Включение этой методики в перечень обследования продиктовано необходимостью изучения распространения поражений лимфатического русла при вторичных лимфедемах.

О выраженности гидратации тканей в надблоковом и подблоковом секторах в процессе лечения судили по их плотности, определяемой с помощью рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), выполняемой по окончании каждого курса лечения. Депонирование жидкости в расширенных интерстициальных пространствах тканей всегда сопровождается увеличением плотности этих тканей. Более выражен этот эффект в тканях с небольшим содержанием экстрацеллюлярного матрикса, к которым относится жировая ткань. Зоной интереса нашего исследования служила забрюшинная клетчатка поясничной области и верхней части таза на стороне пораженной конечности, где располагаются поясничные лимфатические стволы с множеством впадающих в них лимфатических сосудов из тканей нижних конечностей, поясничной области, таза, органов нижних отделов брюшной полости. Денситометрические показатели исследуемой ткани регистрировались в хаунсфилдах (НУ). В ранее выполненных работах мы уже выявили зависимость плотности забрюшинной клетчатки от степени ее гидратации: физиологическая норма гидратации (- 120...-100 НУ), незначительно выраженная гипергидратация (- 100...-85 НУ), средне выраженная (- 85...-70 НУ), значительно выраженная гипергидратация (- 70...-55 НУ), жидкостные скопления (> - 55НУ) [11].

Оценку пораженной лимфедемой нижней конечности, как источника эндогенной интоксикации (ЭИ), производили по высеваемости микрофлоры из ран на конечности после иссечения кожно-жировых лоскутов и выраженности токсемии и токселимфии в процессе лечения. Для оценки последних пользовались разработанной нами ранее градацией уровней токсичности обеих биологических сред по содержанию в них молекул средней массы (МСМ): нормальные показатели (0,260 – 0,280 у.е.); умеренный уровень токсичности (0,280 – 0,420 у.е.); высокий уровень (0,420 – 0,690 у.е.); очень высокий – (более 0,690 у.е.) [15]. содержание МСМ в сыворотке крови и лимфе определяли путем прямой спектрометрии депротейнезированной супернатанта при длине волн 280 нм.

Цель морфологического исследования заключалась в изучении характера и выраженности структурных изменений стенок лимфатических сосудов в очаге поражения и сравнении их с изменениями в стенке ГП. Во втором случае материалом для исследования служили фрагменты стенки терминального отдела ГП и окружающие его в этом месте лимфатические узлы.

Лечение лимфедемы осуществляли по следующей схеме. Перед выполнением операции на конечности производили хроническое канюлирование ГП по предложенной нами методике (патент на изобретение № 2266059, бюллетень № 35 от 20.12.2005г.), при котором возможно проведение повторных курсов выведения лимфы через длительные интервалы (2 – 4 мес.). Полученную по канюле лимфу после ее детоксикации или сразу (при отсутствии высокой токсичности) реинфузировали через катетеризованную внутреннюю яремную вену (ВЯВ). При высоком и очень высоком уровне токсичности лимфу в течение 1-2 суток утилизировали. В дальнейшем по мере снижения ее токсичности производили лимфоплазмаферез с лимфоплазмсорбцией и реинфузию очищенной лимфы во ВЯВ.

Через 3 дня на фоне продолжающегося непрерывного выведения лимфы ежедневно по 3-4 раза проводили дозированную аппаратную лимфокомпрессионную терапию конечности (аппаратом типа Доктор Лайф) с последующим использованием в течение дня сразу после сеансов лимфокомпрессии специально моделированного индивидуального профильного бандажа собственной конструкции. Бандаж позволял поддерживать состояние достигнутой дегидратации тканей в конечности в промежутках между сеансами компрессионной терапии.

Через 10 – 12 дней проведения активной дренирующей терапии на голени и стопе образовыва-

лись множественные, достаточно подвижные кожно-жировые складки. Под общим обезболиванием избытки кожи и подкожной клетчатки на голени иссекали до фасции по внутренней и передненаружной поверхностям, а на стопе – по наружной боковой с переходом на тыльную поверхность и по внутренней поверхности ниже лодыжек.

Антибактериальную терапию проводили только при выполнении операции (за 1 день до операции и в течение 3 дней после операции).

Лимфовыведение после операции на конечности осуществляли еще 3-4 дня, а затем канюлю на ГП консервировали путем формирования внутреннего лимфенозного шунта между канюлей ГП и катетером во ВЯВ с размещением его под кожей. В амбулаторных условиях после снятия швов на конечности больным рекомендовали продолжить проведение аппаратной лимфокомпрессионной терапии 2-3 раза в неделю и носить компрессионное белье.

Очередной курс подобного лечения в той же последовательности проводили через 2-4 месяца в зависимости от выраженности отека конечности. Особенностью хирургического лечения второго и последующего курсов являлось то обстоятельство, что удаление образовавшихся в результате компрессионной терапии избытков кожи и подкожной клетчатки на голени всегда производили с иссечением старых послеоперационных рубцов, что обусловлено не только косметическими соображениями, но и созданием более благоприятных условий для интерстициального массопереноса. Таким образом, у всех больных по окончании лечения на голени имелись только два линейных кожных рубца.

Среди наблюдаемых больных 3 курса проведено 26 (92,9% больным, 4 курса – 2 (7,1%). Только у 1 (3,6%) больной произведено иссечение кожно-жировых лоскутов на бедре, у остальных больных, объем тканей на бедре в результате лечения уменьшился настолько, что уже не являлся заметным косметическим дефектом. Каких-либо осложнений при проведении лечения не наблюдали.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета прикладных программ *stasistika 6.0* в среде Windows, с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин, их статистической разницы, средних ошибок и достоверности их различия с помощью критерия Стьюдента, а также методами непараметрической статистики.

Результаты и обсуждения

По окончании лечения наблюдаются: 2 (7,1%) больных до 1 года, 5 (17,9%) – от 1 до 3 лет, 16 (57,1%) – от 3 до 5 лет, 5 (17,9%) – свыше 5 лет. Ни у

кого из них прогрессирования лимфедемы не отмечено. Уже после проведения одного курса лечения у всех больных рецидивов рожистого воспаления не было. Со слов больных, окружность голени на уровне средней трети на оперированной конечности не превышает таковую на здоровой конечности к концу дня более 1,0 – 1,5 см. У 19 (67,9%) больных со сроком наблюдения более 3 лет удалось измерить разницу в объемах голени и стопы на здоровой и оперированной конечности в ножной ванне во второй половине дня: независимо от стадии заболевания этот показатель не превышал 4,3%. Среди больных со сроком наблюдения более 3 лет (21 больной) 13 (61,9%) носят компрессионное белье, 8 (38,1%) – компрессионным бельем не пользуются. Все в течение дня достаточно длительное время находятся в вертикальном положении, многие совершают ежедневные длительные прогулки (по 2-4 км) на свежем воздухе, не отмечая при этом повышенной утомляемости оперированной конечности или появления болей в ней. Полученные результаты лечения расценены нами как хорошие.

Высокая эффективность предлагаемого способа лечения вторичных гигантских лимфедем нижних конечностей, по нашему мнению, кроется в сочетании использования различных лечебных пособий, каждое из которых оказывало многостороннее действие на различные патогенетические механизмы развития этого заболевания. В теоретически разработанную схему комплексного лечения таких лимфедем включены не только традиционные способы (лимфокомпрессионная терапия, циторедуктивные операции), но и новые пособия, применяемые в клинике при лечении других заболеваний (наружное выведение лимфы с целью усиления дренирующей функции лимфатической системы; экстракорпоральная детоксикация лимфы). Правильность такого вывода подтверждается не только клиническими результатами лечения, но и результатами проведенных исследований, доказывающих патогенетическую обоснованность одновременного использования комплекса лечебных пособий в предложенном способе лечения лимфедем нижних конечностей.

Принципиально важным считаем тот факт, что у всех обследованных больных верхний (основной) уровень блокады оттока лимфы из пораженной конечности распространялся до подвздошных лимфатических узлов. Границей между надблоковым и подблоковым секторами тканей во всех случаях служила воображаемая плоскость, располагающаяся перпендикулярно к поясничному лимфатическому стволу на стороне пораженной конечности

на уровне общих или внутренних подвздошных лимфатических узлов. Поэтому о гидратации забрюшинной клетчатки в надблоковом секторе судили по ее плотности в области нижнего полюса почки, а в подблоковом секторе – по плотности клетчатки вокруг внутренних подвздошных лимфатических узлов (к подблоковому сектору относим все ткани, расположенные дистальнее границы между обоими секторами, в том числе поверхностные ткани пораженной конечности).

Ниже (табл.1) приводим усредненные показатели изменения плотности забрюшинной клетчатки в обоих секторах тканей, по которым можно косвенно судить о состоянии интерстициального массопереноса в ходе лечения.

Таблица 1

Характеристика интерстициального массопереноса в надблоковом и подблоковом внеклеточных секторах тканей по данным РКТ в разные сроки лечения больных (n = 29)

Объект и характер исследования	Сроки исследования			
	исходные	после I курса лечения	после II курса лечения	после III курса лечения
Плотность забрюшинной клетчатки в надблоковом секторе н/к	-105,4 ±(-5,3)	-112,5 ±(-7,4)	-119,3 ±(-5,6)	-120,8 ±(-4,4)
Плотность забрюшинной клетчатки в подблоковом секторе н/к	-60,4 ±(-8,9)	-86,3 ±(-6,8)	-98,5 ±(-6,3)	-110,5 ±(-7,1)

Как видно из таблицы, исходный показатель плотности забрюшинной клетчатки в подблоковом секторе тканей свидетельствовал о значительной ее гипергидратации и на 74,5% превышал аналогичный показатель в надблоковом секторе, где гидратация жировой ткани соответствовала норме. Изменение гидратации забрюшинной клетчатки в подблоковом секторе тканей не было равномерным на протяжении всего периода лечения. Так по окончании I курса лечения плотность забрюшинной клетчатки подблокового сектора уменьшилась на 42,9% по сравнению с исходными показателями, тогда как после II и III курсов лечения такое снижение по сравнению с показателями предшествующих курсов было меньшим (на 14,1% и 12,2% соответственно), но достоверным ($p < 0,05$). По завершении лечения усредненный показатель плотности за-

брюшинной клетчатки в подблоковом секторе снизился на 82,4% по сравнению с исходными данными и у всех больных соответствовал физиологической норме гидратации этой ткани, что свидетельствовало о деблокировании оттока лимфы из пораженной лимфедемой конечности и нормализации интерстициального массопереноса.

Улучшение интерстициального массопереноса из подблокового сектора тканей при использовании предложенного способа лечения обусловлено воздействием нескольких факторов. Важнейшее значение придаем усилению дренирующего действия лимфатической системы при налаживании непрерывного, круглосуточного, наружного выведения лимфы, которое реализуется через механизм снижения внутрипросветного давления в эфферентных лимфатических сосудах и более быстрой эвакуации интерстициальной жидкости. Этот эффект можно наблюдать даже в случаях нормальной гидратации тканей. У обследованных нами больных исходные показатели плотности забрюшинной клетчатки в надблоковом секторе тканей находились в пределах физиологических значений, но по окончании лечения достоверно уменьшились ($P < 0,05$) за счет дополнительной дегидратации.

Положительное лечебное действие дозированной аппаратной лимфокомпрессионной терапии на состояние интерстициального массопереноса в конечности реализуется через два механизма воздействия. Один из них (совместно с использованием моделированных бандажей в промежутках между сеансами лимфокомпрессии) обеспечивает уменьшение емкости чрезмерно расширенных интерстициальных пространств в поверхностных тканях (коже и подкожной клетчатке) пораженной конечности и делает менее травматичной операцию иссечения этих тканей.

Лечебное действие другого механизма лимфокомпрессионной терапии проявляется в поддержании постоянного достаточно высокого градиента давления интерстициальной жидкости между внеклеточными секторами тканей, что, с одной стороны, способствует более эффективному перемещению этой жидкости в надблоковый сектор, а с другой – активизирует процессы лимфангиогенеза и развития коллатерального лимфообращения.

Вместе с тем, надо помнить, что лимфокомпрессионную терапию необходимо проводить осторожно, с постепенным дозированным увеличением нагрузки. Форсированное проведение такой терапии может привести к прорыву биологических барьеров токсинами и возбудителями инфекции с последующим развитием токсического шока и бактериемии.

У всех больных деблокирование оттока лимфы из пораженной конечности происходило не путем восстановления проходимости лимфатических сосудов и улучшения фильтрационных свойств лимфатических узлов, а посредством формирования обширной сети коллатерального лимфообращения вокруг поясничных лимфатических стволов, что подтверждается результатами рентгеноконтрастного исследования этого отдела лимфатического русла.

Измененные поверхностные ткани нижних конечностей (в основном голени и стопы) у больных лимфедемой нижней конечности II-III стадии за многие месяцы и годы заболевания становятся очагом хронической интоксикации с достаточно высоким токсическим потенциалом, который многократно возрастает при обострениях рожистого воспаления. О токсическом потенциале источника ЭИ у анализируемых больных судили по выраженности токсемии и инфицированности поверхностных тканей голени и стопы пораженной конечности.

Только у 4 (14,3%) больных содержание МСМ в лимфе сразу после канюлирования ГП соответствовало норме, у 10 (35,7%) оно соответствовало умеренному уровню токсичности, у 12 (42,9%) – высокому уровню, у 2 (7,1%) – очень высокому уровню токсичности. Наружное выведение центральной лимфы с ее детоксикацией и последующей реинфузией в вену приводило к достаточно быстрому (в течение 2-3 суток) снижению содержания в ней токсинов. Однако на время дополнения проводимого лечения аппаратной лимфокомпрессионной терапией у 13 (46,4%) больных содержание МСМ в центральной лимфе вновь на 4-5 дней повышалось до умеренного или высокого уровня.

Перед началом проведения второго курса лечения уже у 18 (64,3%) больных содержание МСМ в центральной лимфе соответствовало норме, у 7 (25,0%) – умеренному уровню токсичности, у 3 (10,7%) – высокому уровню токсичности, а перед началом проведения третьего курса лечения у 4 (14,3%) больных содержание МСМ в центральной лимфе соответствовало умеренному уровню токсичности, у остальных (24- 85,7%) этот показатель соответствовал норме. Кроме этого, при проведении второго и третьего курсов лечения аппаратная лимфокомпрессионная терапия на пораженную конечность практически не оказывала влияние на содержание МСМ в лимфе, что указывало на значительное понижение токсического потенциала этого источника. Изучение инфицированности поверхностных тканей голени и стопы при проведении лечения дало следующие результаты. Во время проведения первого курса лечения из ран на голени

после иссечения кожно-жировых лоскутов различная микрофлора (стафилококки, стрептококки, синегнойная палочка, кишечная палочка, грибы типа *Candida aspergillus*, *клипсиела*) высевались у всех больных; наиболее часто высевались стафилококки (у 19 больных – 67,9%). При проведении второго курса лечения микрофлора из ран высеяна только у 6 (21,4%) больных, а при проведении третьего курса лечения посева из тканей оперированной конечности оказались стерильными.

Из изложенного выше становится очевидным, что ликвидация источника хронической ЭИ в предлагаемом способе комплексного лечения лимфедемы осуществляется при участии всех составляющих этого лечения. Применение аппаратной лимфокомпрессионной терапии приводит к снижению токсического потенциала источника ЭИ путем уменьшения емкости перерастянутых интерстициальных пространств, заполненных жидкостью с высоким содержанием токсинов, и перемещения последней в ткани, в которых сохранена функция лимфатических микрососудов.

Наружное выведение лимфы, усиливая дренаж интерстициальных пространств тканей, способствует более быстрому выведению токсинов из тканей в лимфатическое русло, тем самым ограничивая их поступление в кровь. Оздоровление биологической среды вокруг специализированных клеток создает условия для улучшения клеточного метаболизма и активации пролиферативных процессов в тканях. В течение 3-5 дней наружного выведения лимфы у всех больных закрылись трещины на коже пораженной конечности, прекратилась лимфорея.

Выполнение циторедуктивных операций (иссечение фрагментов кожи и подкожной клетчатки на голени и стопе пораженной конечности) в конце проведения каждого курса лечения преследует цель частичного удаления массива измененных тканей, образующих очаг ЭИ. Кроме того, иссечение измененных тканей улучшает косметический результат лечения лимфедемы.

Изложенные механизмы лечебного действия всех пособий, используемых в предлагаемом способе лечения вторичных лимфедем нижних конечностей, активно задействованы и в обновлении поверхностных тканей пораженной конечности. Отличие заключается только в том, что обновление поверхностных тканей голени и стопы из-за грубых, в большей части необратимых изменений осуществлялось при обязательном применении циторедуктивных операций, тогда как обновление таких тканей на бедре в течение 8-9 месяцев лечения (при проведении трех курсов лечения в стациона-

ре) происходило естественным путем на фоне благоприятного действия других лечебных пособий.

С позиций обсуждения патогенеза и выбора способа лечения вторичных лимфедем нижних конечностей II-III стадии интересным и важным остается вопрос о распространенности поражения лимфатического русла. Об изменениях в лимфатических сосудах пораженной конечности уже было сказано выше, они хорошо изучены и описаны во многих источниках [12]. И каких-либо новых данных в этом отношении при выполнении настоящей работы мы не обнаружили. А каковы изменения в других отделах лимфатического русла, удаленных от очага поражения? Мы постарались это выяснить при комплексном поэтапном исследовании ГП у 18 больных.

Просвет протока у обследуемых был незначительно равномерно расширен, легко проходим. Внутривенозное давление сразу после канюлирования ГП у всех больных на 10-15% превышало нормальные показатели (7-10 мм вод. ст.). Морфологические изменения стенки имели характер хронического воспаления, в основном ограничивались интимой стенки протока, но более заметно проявлялись в створках клапанов, из-за чего некоторые из них утратили свою функциональную состоятельность. При морфологическом изучении лимфатических узлов вокруг шейного отдела ГП (забранных при канюлировании ГП) в их ткани выявлялись признаки хронического воспаления и склероза.

Полагаем, что указанные изменения в стенках ГП и лимфатических узлах являются следствием эффекторного воздействия на них токсинов. В зависимости от выраженности эти изменения могут оказывать большее или меньшее влияние на расстройства лимфообращения. Каких-либо локальных специфических изменений в стенках ГП, свидетельствующих о врожденной мальформации, мы не обнаружили.

Об эффективности предложенного способа лечения вторичной лимфедемы нижних конечностей II-III стадии можно судить по представленным фотографиям больной Ф. до лечения и после лечения (Рис. 1)

Заключение

Высокая эффективность предлагаемого комплексного лечения вторичных лимфедем нижних конечностей II-III стадии объясняется одновременным многосторонним действием нескольких лечебных пособий на различные звенья патогенеза этого заболевания. Основные механизмы воздействия лечебных факторов сводятся к : переориентации во время лечения преимущественного оттока лимфы из пораженной конечности по сосудам глубокой сети лимфообращения; возможно

полному иссечению большей части необратимо измененных тканей конечности (кожи и подкожной клетчатки), препятствующих восстановлению интерстициального массопереноса, и как источника эндогенной интоксикации; обновлению биологической среды вокруг специализированных клеток, способствующему улучшению клеточного метаболизма и активации репаративных процессов в тканях; детоксикации жидкостных биологических сред; стимуляции развития коллатерального лимфообращения и лимфангиогенеза.



Рис. 1. Клинический пример лечения вторичной лимфедемы нижних конечностей (до- и через 2 года после лечения)

Литература

1. Фионик О.В. Клинические и морфофункциональные основы диагностики и лечения лимфедемы нижних конечностей: Автореф. дис....д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2008;35.
2. Покровский А.В., Савченко Т.В., Сапелкин С.В. Хирургическое лечение лимфедемы на современном этапе в свете анализа отдаленных результатов. Съезд лимфологов России, 2-й: Материалы. Ст-Петербург 2005;233—235.
3. Guido Giacalone, M.D., PH.D.1, Florence Belva, M.D.2, Josef Opheide, M.D.1, Patrick Haentjens, M.D, PH.D.3, Francesco Boccardo, M.D., PH.D.4, Campisi, M.D., PH.D.4 Outcome of lymphedema after microsurgical treatment. The european journal of lymphology and related problems vol.22, No 62, 2011, p. 21-25.

Контакты авторов:

Карандин В.И.

e-mail: doctorkarandin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.07+616.089:616.13-007.64:617.58

*Пинчук О.В., Кохан Е.П., Образцов В.А., Иванов А.В., Минин К.Ю.***ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ АНЕВРИЗМЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)***ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны России, Красногорск, Московская область, Россия*

Аннотация. В статье приводятся литературные данные и собственный опыт авторов лечения 41 пациента с периферическими артериальными аневризмами. Предлагается адекватная диагностическая программа, позволяющая выбрать оптимальный объем оперативного вмешательства. Рассматриваются показания и возможности эндоваскулярного и «открытого» методов хирургической коррекции. Оцениваются возможности многопрофильного военного госпиталя в лечении данной сложной патологии сосудистой хирургии.

Ключевые слова: периферическая артериальная аневризма, аневризма подколенной артерии, стент-графт, КТ-ангиография.

*Pinchuk O.V., Kokhan E.P., Obratsov V.A., Ivanov A.V., Minin K.Yu.***PERIPHERAL ARTERIAL ANEURYSMS OF THE LOWER LIMBS (DIAGNOSIS AND TREATMENT)***FSBI «3 Central military clinical hospital of A.A. Vishnevsky», the Minister of Defense of Russia, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia*

Abstract. The article presents the literature data and the authors' own experience in treating 41 patients with peripheral arterial aneurysms. An adequate diagnostic program is proposed, allowing you to select the optimal amount of surgical intervention. The indications and possibilities of endovascular and "open" methods of surgical correction are considered. The capabilities of a multidisciplinary military hospital in the treatment of this complex pathology of vascular surgery are assessed.

Keywords: peripheral arterial aneurysm, popliteal artery aneurysm, stent graft, CT angiography.

Под понятием периферическая артериальная аневризма (ПАА) подразумевается расширение артерии более чем на 50% ее диаметра [1]. Уже врачам Египта, Греции и Рима было известно об некоторых признаках аневризм и опасных осложнениях при них. В сочинениях Rufus из Эфеса, жившего в конце I и начале II века нашей эры, дается понятие о механизме образования и описываются методы остановки кровотечения при травматических аневризмах. Claudius Galenus (130-210 гг.) в своем труде «De arteriarum sectione» несколько глав посвятил аневризмам. Ему были известны такие ее симптомы, как пульсация и уменьшение размеров после сдавления приводящей артерии. [4]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа больных с данной патологией, частота встречаемости ПАА составляет от 3,4 до 6,7% [2,5].

За последние 5 лет с 2002 по 2016 гг. на лечении в Центре сосудистой хирургии 3 ЦВКГ им. А.А.

Вишневого находилось на лечении 41 больной с ПАА нижних конечностей. Среди них было 33 (80,5%) мужчин и 8 женщин (19,9%), в возрасте от 22 до 87 лет. Средний возраст составил $58,8 \pm 16,4$ лет. Частота данной патологии традиционно невелика и составляет 0,4-0,45% от числа всех лечившихся в отделениях сосудистой хирургии и 0,65-0,7% среди пациентов с патологией магистральных артерий. Среди всех ПАА были: - истинные аневризмы подколенной и бедренных артерий; - ложные аневризмы бедренно-подколенного сегмента (посттравматические, в том числе ятерогенные, после эндопротезирования и других вмешательств на коленном суставе, рентгеноконтрастных диагностик и инвазий доступом через бедренную артерию); - аневризмы сосудистых анастомозов и реконструированных артерий бедренно-подколенного сегмента (в том числе и истинные и ложные, как правило, аневризмы общей

бедренной артерии дистального анастомоза после аорто-подвздошно-бедренного шунтирования). Распределение ПАА по этиологическому фактору представлено в таблице №1.

Таблица 1
Распределение ПАА по этиологическому фактору

Вид аневризмы	Абс.	%
Ложные аневризмы	16	39
Аневризмы сосудистых анастомозов и реконструированных артерий	14	34,1
Истинные аневризмы	11	26,9
Всего:	41	100

Среди истинных ПАА наиболее часто (8 (72,7%)) встречались аневризмы подколенной артерии, реже – в 2 и 1 наблюдениях соответственно аневризмы общих и поверхностной бедренных артерий. Напротив, из ложных аневризм чаще всего были отмечены аневризмы общей бедренной артерии (8 (50%)). В том числе в 7 наблюдениях аневризмы общей бедренной артерии сформировались как осложнение после рентгенэндоваскулярных процедур, а в 1 наблюдении – вследствие хронической травмы у наркомана. Все 4 ложные аневризмы подколенной артерии были ятрогенного генеза после эндопротезирования коленного сустава и металлоостеосинтеза бедренной кости. Аневризмы сосудистых анастомозов в подавляющем числе случаев (12 (75%)) локализовались в паховых областях.

Диагностическая программа во всех случаях начиналась с выполнения дуплексного сканирования, которое позволяло верифицировать наличие ПАА, определить размеры расширения и наличие тромботической чаши. В ряде случаев выявление артериального кровотока позволяет провести дифференциальный диагноз между ПАА и образованием другой этиологии (опухоль, киста, гематома и др.). Исчерпывающим методом диагностики являлась КТ-ангиография (с болюсным введением контрастного вещества). Данный метод позволял помимо характеристики самой ПАА оценить особенности анатомических взаимоотношений и составить адекватный план хирургического вмешательства (см.рис.1,2).



Рис. 1. КТ-ангиограмма. Больной Д., 1974 г.р., и/б 24061. Ложная аневризма правой бедренной артерии

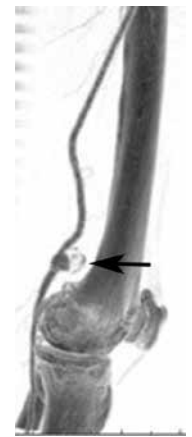


Рис. 2. КТ-ангиограмма. Больная С., 1955 г.р., и/б 26886. Истинная аневризма левой подколенной артерии

В ряде случаев в качестве основного диагностического метода нами использовалась магнитно-резонансная ангиография. К преимуществам данного метода относится возможность оценить со всеми подробностями особенности артериального кровотока всего артериального сегмента, связанного с ПАА (см.рис.3.).

К рентгенконтрастной ангиографии прибегали в случае если после использования других неинвазивных методов диагностики оставались не до конца ясные вопросы, а также при составлении показаний к эндоваскулярному лечению (см.рис.4.).



Рис. 3. МРТ-ангиограмма. Больной С., 1937 г.р., и/б 9793. Функционирующий аорто-бифemorальный протез. Ложная аневризма дистального анастомоза правой паховой области



Рис. 4. Рентгенконтрастная ангиограмма. Больной М., 1970 г.р., и/б 26790. Ложная аневризма подколенной артерии после металлоостеосинтеза большеберцовой кости

Золотым стандартом в лечении аневризм подколенной артерии остается открытая хирургическая операция [6,8,9].

Нами всего оперировано 37 (90,2%) больных. От хирургического вмешательства воздержались при бессимптомном течении в связи с малыми размерами в двух случаях, и тромбозом ПАА с компенсацией кровотока – в одном наблюдении. Еще один пациент при наличии показаний категорически отказался от операции. Выполненные по поводу ПАА хирургические вмешательства представлены в таблице №2.

Таблица 2

Виды операций, выполненных по поводу ПАА.

Вид операции	Количество больных	Осложнения
Резекция аневризмы с повторной артериальной реконструкцией	7 (18,9%)	1
Рентгенэндоваскулярное стентирование стент-графтом (через чрезкожный доступ)	7 (18,9%)	-
Резекция аневризмы с протезированием артерии	6 (16,2%)	1
Перевязка приводящей и отводящей артерий с обходным шунтированием	4 (10,8%)	-
Резекция аневризмы со швом (пластикой в зоне повреждения) артерии	4 (10,8%)	1
Ампутация конечности (первичная)	2 (5,4%)	-
Рентгенэндоваскулярное стентирование стент-графтом (через хирургический доступ)	2 (5,4%)	-
Иссечение аневризмы без реваскуляризации	2 (5,4%)	-
Перевязка артерий	2 (5,4%)	-
Ампутация конечности (после перевязки артерий)	1 (2,7%)	-
Всего:	37 (100%)	3 (8,1%)

Среди осложнений раннего послеоперационного периода в 2 случаях развился тромбоз рекон-

струированного сегмента и 1 наружное кровотечение. Летальных исходов не было. Конечности удалось сохранить в 36 (97,3%) случаев.

Привлекает внимание увеличение частоты использования эндоваскулярных методов хирургической коррекции ПАА в последние годы. Конструктивные особенности стент-графтов разработанных в последние годы позволяют с успехом их использовать даже в проекции сгибательных зон без существенного риска деформации стента [3,7].

К явным преимуществам эндоваскулярного метода относят значительно меньшую травматичность (в сравнении с «открытой» хирургией), отсутствие кровопотери и отличные функциональные результаты. В наших наблюдениях эндоваскулярные вмешательства были выполнены почти у каждого четвертого пациента – в 9 (24,3%) случаях. Технический успех был достигнут во всех случаях без значимых осложнений.

Таким образом, несмотря на относительную редкость ПАА нижних конечностей, являются грозной патологией, представляющей реальную угрозу существованию конечности и даже жизни больного. Решение о виде и объеме хирургической коррекции должно приниматься строго индивидуально на основании полноценного инструментального обследования. Успешное лечение ПАА возможно только в условиях специализированного отделения сосудистой хирургии, имеющего адекватную диагностическую базу, опыт и техническое оснащение позволяющее выполнить оперативное вмешательство в необходимом объеме.

Литература

1. Клиническая ангиология: Руководство / Под ред. А.В.Покровского. В двух томах. Т. 2. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 888с.
2. Нелаев В.С. Микрохирургическое лечение дистальных артериальных аневризм / Автореф. канд. мед. наук – Москва, 2006. – 26с.
3. Осиев А.Г., Кретов Е.И., Верещагин М.А., Гранкин Д.С., Гражданкин И.О., Бирюков А.В., Марченко А.В., Редькин Д.А. Опыт эндоваскулярного лечения аневризм магистральных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Том 13, №4. – С.67-71.
4. Петровский Б.В., Милонов О.Б. Хирургия аневризм периферических сосудов / Москва, «Медицина». – 1970. – 276с.
5. Синявин Г.В. Хирургическое лечение больных с артериальными аневризмами / Автореф. д. мед. наук – Москва, 2007. – 234с.

6. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Смуров С.Ю., Лавлинский С.Н., Лончакова О.М. Ближайшие и отдалённые результаты лечения аневризматической болезни брюшной аорты и магистральных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011 - Том 17, №2. - С.31-35.
7. Antoniou G.A, Schiro A., Smyth J.V., Murray D., Farquharson F, Serracino-Inglott F. Multilayer stent in the treatment of popliteal artery aneurysms // Vasa. - 2012. - Vol.41, №5. - P.383-387.
8. Bracale U.M., Corte G., Di Gregorio A., Pecoraro F., Machì P, Rusignuolo F, Bajardi G. Surgical repair of popliteal artery aneurysms remains a safe treatment option in the endovascular era: a 10-year single-center study // Ann. Ital. Chir. - 2011 - Vol.82, №6. - P.443-448.
9. Tsilimparis N., Dayama A., Ricotta J.J. Open and

Endovascular Repair of Popliteal Artery Aneurysms: Tabular Review of the Literature // Ann. Vasc. Surg. - 2012. [Epub ahead of print].

Контакты авторов:

Пинчук О.В.

e-mail: 3hospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.8

*Иволгин А.Ф.***ТАРДИВНАЯ ТУЛОВИЩНАЯ ДИСТОНИЯ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ***ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России*

Аннотация. Представлены обобщённые данные современной литературы по вопросам этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения мышечных дистоний в форме тардивной (поздней) дистонии. Приведено собственное клиническое наблюдение пациентки с тардивной туловищной дистонией.

Ключевые слова: тардивная дистония, поздняя дистония, экстензорная туловищная дистония, ботулинотерапия.

*Ivolgin A.F.***TARDIVE TRUNCAL DYSTONIA. ANALYTICAL REVIEW AND OWN CLINICAL OBSERVATION***FSBI «3rd Central military clinical hospital of A.A.Vishnevsky» the Minister of Defence of Russia*

Abstract. The generalized data of modern literature on etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of muscular dystonias in the form of tardive (late) dystonia are presented. The patient's own clinical observation with tardive trunk dystonia is given.

Keywords: tardive dystonia, late dystonia, extensor trunk dystonia, botulinum therapy.

Тардивная дистония - экстрапирамидное расстройство, чаще всего развивающееся на фоне длительного лечения (от нескольких месяцев до нескольких лет) нейролептиками, а также препаратами других групп, имеющее стойкий характер даже при отмене препаратов. Относится к сравнительно редкому, но одному из наиболее инвалидирующих вариантов мышечной дистонии.

Экстрапирамидные расстройства, ассоциированные с приемом лекарственных средств, помимо дистонической патологии могут проявляться в различной форме: паркинсонизм, тремор, хорей, акатизия, тики, миоклония, стереотипии. Данный вариант дистонии может возникать в любое время от начала приема препаратов, но чаще всего через 3-4 года, хотя не менее чем в 20% случаев развивается в течение первого года лечения.

В редких случаях, в основном если речь идет о приеме нейролептиков, развитие дистонии возможно в более короткие сроки, через несколько недель и даже дней от начала приема лекарства. Об этом следует помнить тем более, принимая во внимание этиопатогенез развития заболевания как поздней формы, при длительном приеме медика-

ментов. И в то же время для нейролептиков может быть характерна отсроченность развития лекарственных дискинезий, когда экстрапирамидное расстройство возникает и длительно персистирует только после отмены вызвавшего их препарата [8]. Это объясняется тем, что сам препарат в определенной мере сдерживает проявления мышечной дистонии.

В большинстве случаев экстрапирамидный синдром, возникший на фоне приема того или иного препарата, после его отмены постепенно регрессирует, но иногда может проявляться длительное время и после его отмены.

Тардивная дистония возникает у 1,5-4% больных, принимающих нейролептики, но если учитывать более легкие формы, которые нередко остаются нераспознанными, а также не диагностированные мышечные дистонии развивающиеся на фоне приема препаратов других групп, то ее распространенность увеличивается до 20-30%. С увеличением длительности лечения вероятность развития тардивной дистонии имеет тенденцию к нарастанию. Не меньшее значение имеет и индивидуальная чувствительность пациента, когда имеет

место исходная дефектность экстрапирамидной системы, связанная с резидуальным поражением головного мозга (например, после тяжелой черепно-мозговой травмы), либо медленно протекающим дегенеративным или иным патологическим процессом в центральной нервной системе, до его манифестации. В ряде случаев лекарственные средства не являются причиной возникновения дистонии, но могут провоцировать ранние проявления гепатолентикулярной дегенерации или ВИЧ-энцефалопатии.

Особенно важное практическое значение имеют дискинезии, вызванные препаратами – блокаторами D2-рецепторов, что особенно часто наблюдается у больных с шизофренией и другими психическими расстройствами и знакомо психиатрам. Но помимо нейролептиков различных фармакологических групп, манифестация дискинезий на фоне скрыто протекающих психических заболеваний возможна также при приеме препаратов близких по структуре к нейролептикам. Исходя из сказанного, подобные осложнения нередки также в практике неврологов и терапевтов, например, в связи с приемом препаратов: метоклопрамид (церукал), циннаризин (стугерон), флунаризин, дипразин (пипольфен), амоксилин. Перечень лекарственных препаратов, которые могут вызвать явления дистонии постоянно растет и не является окончательным (см. табл. 1).

Таблица 1

Препараты, которые могут вызывать дистонические реакции

<i>Медицинское наименование</i>	<i>Торговое наименование</i>	<i>Класс</i>
alprazolam	Xanax	Успокаивающее
amiodaronum	Amiodaron	Антиаритмические средства
amitriptyline	Elavil, Endep	Антидепрессант
amoxapine	Asendin	Антидепрессант
benzquinamide	Emete-Con	Противорвотное средство
bupropion	Wellbutrin	Антидепрессант
buspirone	Buspar	Успокаивающее
carbamazepine	Tegretol	Противосудорожное средство
chlorprothixene	Taractan	Нейролептик
chlorpromazine	Thorazine	Нейролептик
clomipramine	Anafranil	Антидепрессант
clozapine	Clozaril	Нейролептик
desipramine	Norpramin	Антидепрессант
diphenhydramine	Benadryl	H1-антигистаминные средства
doxepin	Adapin, Sinequan	Антидепрессант

droperidol	Innovar	Нейролептик
fluoxetine	Prozac	Антидепрессант
fluphenazine	Prolixin	Нейролептик
haloperidol	Haldol	Нейролептик
imipramine	Tofranil	Антидепрессант
levodopa	Larodopa, Sinemet	Противопаркинсоническое средство
lithium	Eskalith, Lithobid	Нормотимики
loxapine	Loxitane	Нейролептик
mesoridazine	Serentil	Нейролептик
metoclopramide	Reglan	Противорвотное средство
midazolam	Versed	Анестезирующее средство
molindone	Moban	Нейролептик
nortriptyline	Aventyl, Pamelor	Антидепрессант
perhenazine	Trilafon	Нейролептик
phenytoin	Dilantin	Противосудорожное средство
pimozide	Orap	Нейролептик
prochlorperazine	Compazine	Противорвотное средство
promazine	Sparine	Нейролептик
promethazine	Phenergan	Антигистаминное средство
protriptyline	Vivactil	Антидепрессант
thiethylperazine	Torecan	Противорвотное средство
thiothixene	Navane	Нейролептик
trifluoperazine	Stelazine	Нейролептик
triflupromazine	Vesprin	Нейролептик
thioridazine	Mellaril	Нейролептик
trazadone	Desyrel	Антидепрессант
trifluoperazine	Stelazine	Нейролептик
trimipramine	Surmontil	Антидепрессант
verapamil	Calan, Isoptin	Блокатор кальциевых каналов

Патогенез экстрапирамидных нейролептических осложнений как ранних, так и поздних синдромов реализуется через дофаминовые рецепторы. Нейролептики могут блокировать D2-рецепторы на постсинаптической и пресинаптической мембране, угнетая дофаминергическую передачу, что компенсаторно приводит к усилению синтеза и высвобождения дофамина. Дофамин в свою очередь активирует незаблокированные D1- или гиперчувствительные D2-рецепторы, вызывая экстрапирамидные проявления [9]. Также велика роль в патогенезе экстрапирамидных синдромов глутаматергической системы, вследствие усиления высвобождения глутамата на фоне блокады дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей. Глутамат в свою очередь оказывает эксайтотоксическое действие на ГАМК-ергические нейроны [4].

Экстрапирамидные синдромы, вызываемые блокаторами D2-рецепторов, принято делить на две большие группы [7]:

1) ранние, возникающие через несколько дней или недель после начала приема препарата или после увеличения дозы и обычно регрессирующие вскоре после его отмены;

2) поздние, возникающие в результате длительного приема препарата (несколько месяцев или лет), иногда – вскоре после его отмены; чаще имеет стойкий и/или необратимый характер (см. табл. 2).

Таблица 2

Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом блокаторов D2-рецепторов

Тип дискинезий	Время появления*	Течение
1. Ранние		
1.1. Острая дистония (острая дистоническая реакция)	1–5-й день	Полный регресс после отмены препарата
1.2. Острая акатизия	5–70-й день	
1.3. Паркинсонизм (в том числе синдром «кролика»)	5–30-й день	
1.4. Тремор	Вариабельно	
1.5. Злокачественный нейролептический синдром	1–9-й день	
2. Поздние		
2.1. Собственно поздняя дискинезия (букко-лингво-мастикаторный синдром)	Несколько месяцев или лет; иногда после отмены препарата	После отмены препарата усиливается, в последующем – стойко сохраняется или медленно регрессирует
2.2. Поздняя дистония		
2.3. Поздняя акатизия		
2.4. Поздний тремор		
2.5. Поздняя миоклония		
2.6. Поздние тики		

*Исчисляется от момента начала приема препарата или значительного увеличения его дозы.

Клиническая картина поздней дистонии в форме туловищной дистонии зависит от мышц, вовлеченных в патологический паттерн. Наиболее редким феноменом является дистония мышц

экстензорной группы туловища, формирующая патологическую разгибательную установку в тораколумбальном отделе позвоночника, усугубляющуюся при ходьбе и приводящую к нарушению равновесия при ходьбе и в положении стоя. В формировании разгибательной позы при экстензорной туловищной дистонии основная роль принадлежит m. erector spinae. В случае одностороннего или неравномерного мышечного гипертонуса возникает боковой наклон туловища и головы, иногда с некоторой ротацией и с отклонением туловища кзади (синдром «Пизанской башни»), может развиться торсионная дистония. В отдельных случаях туловищная дистония может проявляться только хронической болью в спине. Самым редким вариантом туловищной дистонии является мышечная дистония с преимущественным вовлечением изолированно поясничного отдела приводящая к явлениям выраженного гиперлордоза. Следует отметить, что в качестве тардивной, туловищная дистония чаще встречается в клинической картине у молодых мужчин, в то время как для женщин среднего и старшего возраста более типична классическая орально-букко-лингвальная дистония [12]. Особенностью экстензорной формы дистонии является низкая чувствительность к терапии системными препаратами [11].

Первым этапом в лечении тардивной дистонии является по возможности полная отмена препарата, вызвавшего дистонические явления. При невозможности полной отмены, идут по пути максимального снижения дозы, либо осуществляется переход на лекарственные средства других групп. Обычно это требуется при развитии поздней дистонии на фоне приема нейролептиков, в таких случаях осуществляется переход на атипичный нейролептик.

Вторым этапом в лечении дистонии может назначение агонистов и антагонистов дофамина, холинолитиков, ГАМК-ергических и других лекарственных средств. Однако, холинолитики часто дают облегчение и хороший эффект только на субтоксических дозах, когда вероятность побочных эффектов значительно возрастает, что особенно характерно у больных старших возрастных групп. Помимо прочего, особенно в лечении пожилых пациентов, частым противопоказанием является глаукома.

С переменным успехом используется баклофен, включая интратекальное введение (под оболочки спинного мозга). Но ведение пациентов на баклофене должно быть крайне внимательным, так как

в случае быстрой отмены препарата возможно появление галлюцинаций и обострение дискинезий.

Подавляющее большинство больных хорошо переносит бензодиазепины, особенно клоназепам (антелепсин). Дозы клоназепама - от 3 до 6-8 мг в сутки, редко - более высокие. Применяются и дают в ряде случаев позитивный эффект противоэпилептические средства - карбамазепин, габапентин, а также дефенгидрамин, мексилетин.

Во всех случаях развития туловищной дистонии неустановленной этиологии следует проводить пробу с леводопой для исключения пусть и не столь частой патологии как болезнь Сегавы (дофа-чувствительная дистония).

При малой эффективности от проводимой базисной медикаментозной терапии третьим этапом в лечении таких пациентов является использование ботулинического токсина, эффективность которого представлена в нескольких в нескольких Кокрановских обзорах и наиболее изучена при цервикальной дистонии. В одном из них (Costa J. et al., 2005) приведен анализ данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 680 пациентов. Была показана эффективность как единичных инъекций, так и последующих поддерживающих введений. Другой обзор сравнивал эффективность ботулотоксина типа А и антихолинергических препаратов (Costa J. et al., 2005) в лечении аналогичной патологии. В процессе наблюдения 66 пациентов показана существенно большая эффективность ботулотоксина типа А.

Использование препаратов данного класса возможно только врачами, обладающие специальной подготовкой и опытом обращения с ботулиническим токсином. С целью уменьшения расхода препарата, а также повышения эффективности от данного вида лечения врач должен обладать определенными навыками по применению дополнительных методов визуализации мышц участвующих в патологическом паттерне: электромиографии, электростимуляции, ультразвука, компьютерной томографии (КТ). Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии, утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.06.2014 г. Препараты ботулинического токсина типа А разрешенные к использованию на территории РФ можно условно разделить на две группы. Это 500-единичный препарат (Диспорт) и 100-единичные препараты (Ксеомин, Ботокс, Релатокс, Лантокс).

Клинический случай. Приводим краткую выписку из истории болезни одной из наших пациенток. Больная С., 54 лет, при поступлении жалобы на тянущие боли в поясничном отделе позвоночника, нарушение походки. Считает себя больной с января 2014 г., когда отметила постепенное нарастание тяжести в поясничном отделе позвоночника, усиливающееся при ходьбе; в сентябре-октябре 2014 г. развилась ротация таза по горизонтальной оси с поворотом его кпереди, усилился гиперлордоз; в последующем боли значительно выросли (при обращении в госпиталь - до 7 баллов по шкале ВАШ), в феврале 2015 г. нарушилась походка, значительно снизилась работоспособность, пришлось уволиться с работы. В поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз «остеохондроз поясничного отдела позвоночника с выраженным болевым синдромом», на фоне проводимого лечения (анальгетические, нестероидные противовоспалительные средства, мидокалм, карбамазепин) без улучшения. В июле 2015 г. на кафедре нервных болезней Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова был поставлен диагноз «дистония мышц спины», проведено ЭМГ исследование мышцы выпрямляющей туловище: «в покое регистрируется залповая активность напряжения, что может указывать на экстрапирамидную патологию; при максимальном напряжении регистрируется насыщенный интерференционный потенциал» (рис. 1а, 1б).

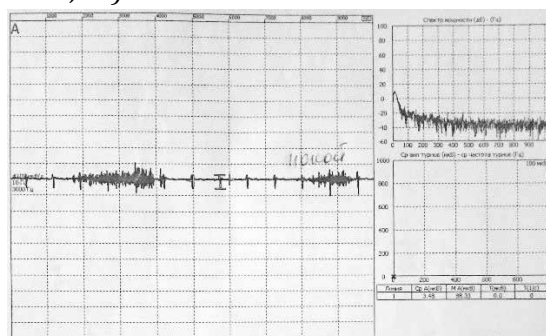


Рис. 1а. Поверхностная ЭМГ m. erector spinae в покое

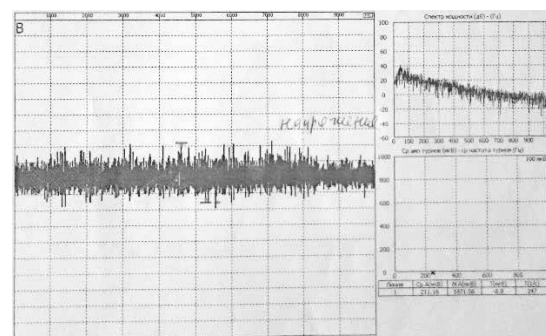


Рис. 1б. Поверхностная ЭМГ m. erector spinae при напряжении

Проведен первый сеанс ботулинотерапии, вводился *abobotulinumtoxin A* в суммарной дозе 1000 ед в *m. erector spinae* на поясничном уровне с обеих сторон. В октябре 2015 г. обратилась повторно на кафедру нервных болезней МГМУ, в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, рекомендовано увеличение дозы вводимого ботулинического нейротоксина в полтора раза. По личным обстоятельствам от проведения лечения пациентка отказалась. В декабре 2016 г. из-за нарастания болей в спине, значительного нарушения походки, пациентка обратилась за медицинской помощью, госпитализирована в неврологическое отделение ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России. При сборе анамнеза обращено внимание на длительный прием препаратов, каждый по отдельности из которых может вызвать дистонические явления в варианте поздней (тардивной) дистонии: постоянно на протяжении трех лет - Имипрамин, Верапамил, и бесконтрольный прием Метоклопрамида на протяжении последнего года (из-за частых эпизодов тошноты). Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное, со стороны внутренних органов - без существенной патологии. Гемодинамически стабильна: тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 64 удара в 1 мин, артериальное давление 130/75 мм.рт.ст. Неврологический статус: пациентка контактна, адекватна, фон настроения снижен. Черепно-мозговые нервы без патологии. Сухожильные рефлексы средней живости, незначительно снижены коленные рефлексы, равные. Патологических рефлексов, расстройств чувствительности, менингеальных знаков не выявлено. В пробе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. Резкое повышение тонуса паравerteбральных мышц на поясничном уровне, при пальпации определяются болезненные уплотнения. Резко выражен поясничный гиперлордоз, с ротацией таза кпереди. Удерживать поясничный отдел в нормальном положении не может, резко усиливается мышечно-тонический болевой синдром. Походка изменена, ходит «вразвалку», требуются частые остановки для отдыха. По данным стандартных лабораторно-инструментальных исследований каких-либо отклонений со стороны внутренних органов не выявлено, МРТ головного мозга без патологии. При компьютерной томографии поясничного отдела позвоночника данных за костную патологию не выявлено, явления гиперлордоза.

Назначено лечение: полная отмена Имипрамина и Метоклопрамида, Верапамил заменен на Метопролол, повышение дозы Клоназепамы с постепенным увеличением с 1 мг до 3 мг. С учетом проведенного ранее лечения, рекомендованного увеличения дозы введения ботулинического нейротоксина, нами введено в *m. erector spinae* на поясничном уровне *abobotulinumtoxin A* в суммарной дозе 1500 ед. При повторной госпитализации в марте 2016 г. отмечено практически полное отсутствие эффекта от введенного препарата, и даже усиление дискомфорта в поясничном отделе позвоночника и вследствие этого ухудшение походки на протяжении одного месяца после введения препарата. Пациентка расценила как следствие нарастания слабости в поясничном отделе позвоночника.

Разбирая биомеханику движения костей таза и формирования гиперлордоза, мы пришли к выводу о заинтересованности в данном патологическом мышечном паттерне *m. Iliopsoas* (рис. 2).

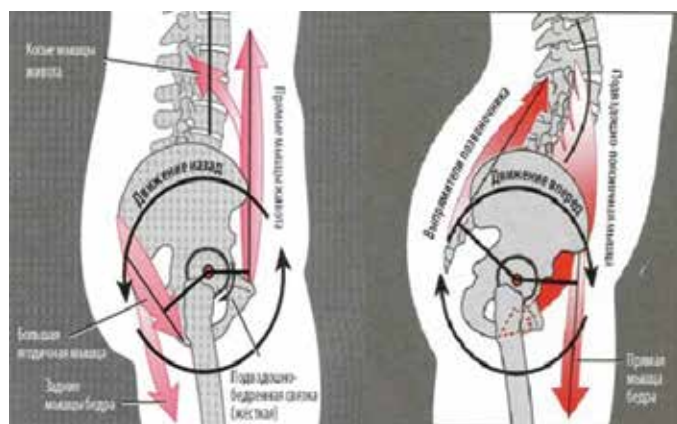


Рис. 2. Схематическое изображение мышц участвующих в ротации таза

После пересмотра мышц-мишеней и пересчета доз препарата (в связи с переходом на *incobotulinumtoxin A*), выполнено введение в *m. psoas major* по 150 ед с обеих сторон, *m. iliacus* по 100 ед с обеих сторон, в *m. erector spinae* по 100 ед с обеих сторон - суммарная доза препарата составила 700 ед *incobotulinumtoxin A*. Введение препарата в *m. Iliopsoas* без дополнительного визуализационного контроля не возможно, из-за глубокого залегания данной мышцы и опасности осложнений при неправильном продвижении инъекционной иглы. Мы проводили визуализацию под КТ-контролем, когда можно точно установить уровень и глубину погружения инъекционной иглы (см. рис. 3 и рис. 4).

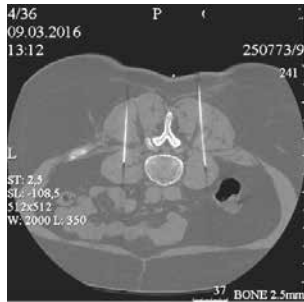


Рис. 3. Визуализация игл в м. psoas major

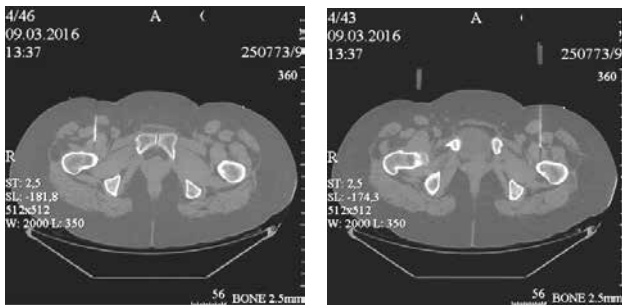


Рис. 4. Визуализация игл в м. iliacus

В результате проведенной терапии пациентка отметила уменьшение выраженности гиперлордоза, улучшилась походка, купирован болевой синдром, восстановилась работоспособность, нормализовался фон настроения, пациентка вновь приступила к работе.

Обсуждение

При развитии тардивной дистонии в первую очередь обязательна полная отмена или замена лекарственного препарата вызвавшего явления дистонии. Возможно, применение ботулинического нейротоксина целесообразно уже на ранних этапах заболевания, тогда не потребуются назначения больших доз других лекарственных препаратов. Ботулинический нейротоксин может быть эффективен в частности, при лечении сложных случаев дистонии спины и по-видимому, тардивной дистонии вообще, когда не эффективны другие методы медикаментозного лечения.

Литература

1. Голубев В.Л. Поздняя дискинезия (обзор зарубежной литературы) // Неврологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 48–55.
2. Залялова З. А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — Т. 113, № 3. — С. 85 — 89.
3. Левин О.С. Лекарственные дискинезии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. - № 3. – С. 4-12.
4. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов // Учебно-методическое пособие. Москва, 2006.
5. Шток В.Н., Левин О.С., Фёдорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. – М., 1998. – 128 с.
6. Albanese A. et al. Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update // Movement Disorders, Vol. 28, No. 7, 2013
7. Marsden C.D., Mindham R.H., Mackay A.V. Extrapyrarnidal movement disorders produced by antipsychotic drugs. In: P.B. Bradley (ed). Psychopharmacology and treatment of schizophrenia. Oxford Univ Pr, 1986.
8. Pisa syndrome (truncal dystonia) due to clozapine in a patient with Parkinson's disease // Movement Disorders. – 2004. – Vol. 19. – Suppl. – P. 176.
9. Chakos M., Shirakawa O., Lieberman J. et al. Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic // Biol. Psychiatry.-1998.-Vol. 44.-P.765-684.
10. Coco E., Nieddu B., Magnano I., Aiello I. Chronic low back pain related to idiopathic extensor truncal dystonia // Movement Disorders. – 2007. – Vol. – 22. – Suppl. 16–363.
11. Comella C.L., Shannon K.M., Jaglin J. Extensor truncal dystonia: successful treatment with botulinum toxin injections // Movement Disorders. – 1998. – May; 13(3). – p. 552–555.
12. Wolters E.Ch., van Laar T., Berendse H.W. Parkinsonism and related disorders. Amsterdam 2007; 576.

Контакты авторов:

Иволгин А.Ф.

e-mail: aivolgin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-083.98

*Шарапов Г.Н., Беганская Л.А., Кишкун А.А., Павлова М.В.***ФАКТОР ВРЕМЕНИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ
НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ***ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Минобороны России*

Аннотация. В статье показана зависимость пребывания пациентов в приемном отделении (отделении неотложной помощи) на повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с неотложными состояниями, снижения загруженности и увеличения пропускной способности отделения, улучшения удовлетворенности пациентов, снижения заболеваемости и смертности. Время получения результатов лабораторных исследований, является ключевым фактором, способствующим задержке пациентов в приемном отделении. Лабораторные тесты являются одним из основных инструментов, используемых при принятии решений в клинической практике. В связи с этим, врач-клиницист должен использовать такие возможности лаборатории, которые позволяют предоставить информацию о состоянии пациента в короткий отрезок времени. Однако, успеха можно достичь лишь в том случае, если рекомендации по выполнению неотложных лабораторных исследований, разработанные в тесном сотрудничестве с клиническими специалистами отделений неотложной медицинской помощи, в дальнейшем проходят экспериментальное тестирование и адаптируются к условиям конкретного лечебного учреждения, подвергаются регулярному мониторингу и коррекции.

Ключевые слова: лабораторные исследования, неотложные состояния, экспресс-лаборатория, лабораторные тестовые панели.

*Sharapov G.N., Beganskaya L.A., Kishkun A.A., Pavlova M.V.***TIME FACTOR IN THE DIAGNOSIS
OF EMERGENCY CONDITIONS***FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy», Ministry of Defence of the Russian Federation.*

Abstract. The article shows the dependence of the stay of patients in the emergency Department on improving the quality of medical care for patients with emergency conditions, reducing congestion and increasing the capacity of the Department, improving patient satisfaction, reducing morbidity and mortality. The time of obtaining the results of laboratory tests is a key factor contributing to the delay of patients in the emergency Department. Laboratory tests are one of the main tools used in decision-making in clinical practice. In this regard, the Clinician should use such capabilities of the laboratory, which allow to provide information about the patient's condition in a short period of time. However, success can be achieved only if the recommendations for the implementation of urgent laboratory studies, developed in close cooperation with clinical specialists of emergency departments, are further tested and adapted to the conditions of a particular medical institution, are regularly monitored and corrected.

Keywords: laboratory tests, emergency conditions, Express laboratory, laboratory test panels.

Ежегодно за медицинской помощью в связи с развитием неотложных заболеваний и состояний обращается каждый третий житель нашей страны, и каждый десятый госпитализируется по экстренным показаниям [1, 2]. За последние 10 лет, число вызовов скорой помощи увеличилось на 33%, а доля больных, госпитализированных в экстренном порядке, возросла почти в 3 раза. [3]. В крупных городах РФ в структуре обращаемости за медицинской помощью в связи с развитием неотложных заболеваний и состояний 50% составляют заболевания сердечно-сосудистой системы, 16% - центральной и периферической нервной системы, 9% - острая хирургическая патология органов брюшной

полости, 8% - заболевания органов дыхания, из них каждый второй является больным бронхиальной астмой [2]. Каждый пятый вызов врача отделения скорой медицинской помощи при поликлинике заканчивается доставкой больного в стационар. В основном это две группы пациентов: острые формы ишемической болезни сердца и острая хирургическая патология органов брюшной полости.

Неотложные состояния — условный термин, объединяющий различные острые заболевания и патобиохимические нарушения, которые угрожают жизни больного и требуют экстренных лечебных мероприятий или при которых необходимо в кратчайшие сроки облегчить состояние больного. Неот-

ложные состояния встречаются при заболеваниях и поражениях многих органов и систем. Эти состояния могут возникнуть не только вследствие острых заболеваний и травм, но и в результате обострения хронических болезней или развития осложнений. До сих пор не существует единой классификации неотложных состояний. Неотложность состояния определяется в основном следующими факторами:

1. Степенью и скоростью нарушения функции жизненно важных органов и систем (нарушением гемодинамики, функции центральной нервной системы, дыхания, количеством и скоростью кровопотери и т.д.);
2. Исходом неотложного состояния или заболевания - наличием высокого риска тяжелых поражений (угроза инсульта - при артериальной гипертонии; нарушений ритма - при инфаркте миокарда; острой дыхательной недостаточности - при сепсисе и т.п.);
3. Крайним беспокойством и поведением больного.

Лабораторные тесты являются одним из основных инструментов, используемых при принятии решений в клинической практике. Неотложные лабораторные исследования составляют уникальную подгруппу тестов, характеризующуюся их высоким приоритетом. Задачей лабораторной диагностики неотложных состояний является выполнение исследований, результаты которых необходимы для постановки диагноза в неотложной или экстренной ситуации, для оценки тяжести состояния больного, определения прогноза, коррекции заместительной или медикаментозной терапии. Для больных с неотложными состояниями практически важным является как можно более короткий временной интервал, в течение которого необходимо выполнить исследование и сообщить результат лечащему врачу. Поэтому лабораторные исследования, которые проводятся пациентам в неотложной ситуации в силу ограниченности времени их выполнения, называют срочными анализами или экспресс-анализами.

1. Время – ключевой фактор при оказании неотложной медицинской помощи

Задержка в госпитализации пациентов с неотложными состояниями в профильное отделение в диапазоне 6 ч и более, связана с повышенной летальностью. Проведенные исследования показали, что летальность у пациентов с неотложными состояниями возрастает с увеличением времени госпитализации, с 2,5% у пациентов, которые находились в приемном отделении или отделении неотложной медицинской помощи менее 2 ч до

4,5% у больных, ожидающих госпитализации в профильное отделение 12 ч и более [4]. В идеале больной с неотложным состоянием, должен находиться в приемном отделении в течение 15 мин [5].

Время пребывания пациента с неотложным состоянием в приемном отделении, определяется как время, прошедшее от его регистрации в приемном отделении до госпитализации в профильное отделение. В США среднее время пребывания пациента с неотложным состоянием в приемном отделении увеличилось с 132 мин в 2001 году, до 154 мин в 2005 году [6].

Коллегия американских патологов еще в 1998 году показала, что длительное время получения результатов неотложных лабораторных исследований, является основной причиной задержки лечения у более 50% больных с неотложными состояниями и увеличения продолжительности их пребывания в приемном отделении [7]. Примечательно, что средняя продолжительность пребывания пациента в приемном отделении, может увеличиться на 10 мин при назначении 1 лабораторного теста и до 17 мин при назначении 5 тестов [6]. Т. Kawano и соавт. (2014) показали, что доставка 1 больного из машины скорой медицинской помощи в приемное отделение и оформление его поступления в стационар приводит к задержке нахождения больного в приемном отделении в среднем на 2,6 и 1,8 мин, соответственно. Однако назначение и получение результатов лабораторных анализов крови добавляло к этому времени в среднем еще 74,5 мин по сравнению с группой больных, которым не проводились лабораторные тесты, прежде, чем пациенты были госпитализированы в профильное отделение [8]. Проведение больным с неотложными состояниями компьютерной томографии также сопровождалось увеличением продолжительности пребывания пациентов в приемном отделении, увеличивая его в среднем на 44,9 мин, по сравнению с госпитализированными пациентами без компьютерной томографии.

Многоцентровое испанское исследование, включающее 36 больниц, показало, что частота назначений лабораторных тестов варьирует от 44 до 412 анализов на 1000 пациентов, поступающих в приемное отделение госпиталей по неотложным показаниям [9]. В табл. 1 приведены данные рандомизированного исследования, включающего 141 испанскую экспресс-лабораторию, по количеству тестов, выполняемых на 1000 пациентов, поступающих в приемное отделение госпиталей по неотложным показаниям [10].

Таблица 1
Количество лабораторных исследований на 1000
пациентов

Тест	Число лабораторий	Количество лабораторных исследований на 1000 пациентов	
		Среднее	95% доверит. интервал
Анализ крови	76	466,21	416,2-516,3
Анализ мочи	76	160,49	144,9-176,2
АЛТ	73	147,81	118,6-177
Альбумин	53	16,95	4,4-29,5
АСТ	67	143,40	110,7-176,1
Амилаза	76	97,81	87,5-108,1
Глюкоза	76	425,38	387,4-463,4
Кальций	75	66,03	45,4-86,7
Калий	76	434,37	396,8-472
Креатинкиназа	76	115,61	97,3-134
Креатинин	76	438,07	399,3-476,9
Липаза	37	9,87	3,6-16,1
Мочевина	76	160,49	144,9-176,2
В-мозговой натрийуретический пептид	51	14,52	9,8-19,2
Натрий	76	427,16	387,7-466,6
Общий билирубин	74	116,90	96,4-137,4
Общий белок	73	66,54	44,2-88,9
Прокальцитонин	62	18,09	12-24,2
С-реактивный белок	74	232,11	203-261,2
Тропонин	76	104,92	94,6-115,2

Повышение клинической эффективности неотложных лабораторных исследований тесно связано со временем получения результатов анализов. В 2008 году A.V. Storrow и соавт. показали, что сокращение времени получения результатов анализов на 60 мин сопровождается 30-минутным снижением, нахождения пациента в приемном отделении госпиталя [11]. Более детальные исследования по этой проблеме, выполненные L. Li и соавт. (2015), позволили установить, что при прочих равных условиях каждое 30-минутное увеличение времени получения результатов анализов, сопровождается в среднем 17-минутной задержкой госпитализации пациента в профильное отделение [6]. Каждые 60 мин увеличения времени получения результатов анализов связано с 35-минутной задержкой больного в приемном отделении. На рис. 1 показана положительная связь между временем получения результатов анализов и задержкой госпитализации в профильное отделение для пациентов в возрасте от 31 до 50 лет. Поэтому главная цель в диагностике

неотложных состояний – получение максимальной клинической информации, используя наименьшее количество лабораторных тестов [12].

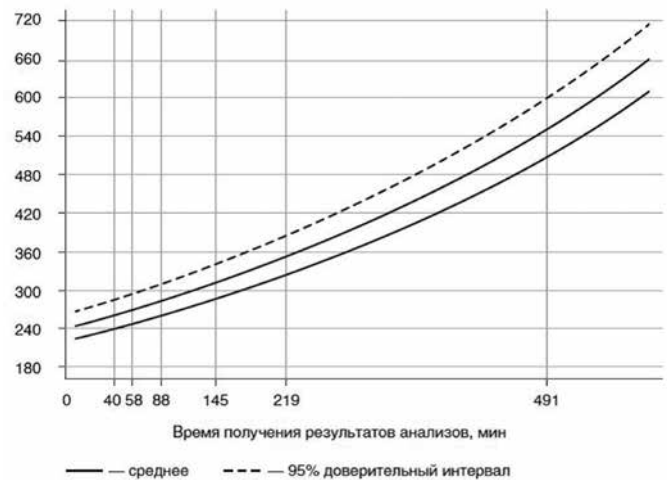


Рис. 1. Зависимость между временем получения результатов анализов и задержкой госпитализации

2. Фактор времени при выполнении неотложных лабораторных исследований.

Неотложные лабораторные исследования – это совокупность методов качественного и/или количественного анализа различного биологического материала, которые позволяют получить результат лабораторного исследования в течение короткого времени. Временные затраты на выполнение неотложных исследований могут колебаться в значительных пределах и зависят от технической оснащённости лаборатории, вида исследования, квалификации персонала. Так, для получения результата подсчета лейкоцитарной формулы крови требуется 30–40 мин со времени доставки крови в лабораторию (время уходит на фиксацию мазка, его окраску, сушку и подсчет); на определение кислотно-основного состояния - КОС, уровня глюкозы в крови, электролитов на автоматических анализаторах требуется 2–3 мин, а на исследование активности ферментов и субстратов ручными методами – от 10 мин до 40 мин.

В настоящее время считается общепринятым, что при проведении неотложных лабораторных исследований время от взятия биологического материала до получения результата исследования не должно превышать 40 мин для специализированных лечебных учреждений и 1 ч для экспресс-лабораторий многопрофильных лечебных учреждений [13, 14].

Согласно Практическим рекомендациям для лабораторной медицины Национальной Академии Клинической Биохимии США 2006 г. определены следующие временные интервалы для выполнения ряда неотложных лабораторных исследований [15].

Рекомендация 17. Лаборатория должна измерить кардиальные маркеры в течение 1 ч, лучше – за 30 и менее минут. Время рассчитывается от забора пробы до сообщения результата.

Рекомендация 18. Учреждения, неспособные постоянно обеспечить получение результатов измерения кардиальных биомаркеров в течение 1 ч, должны использовать портативные анализаторы.

Рабочая группа по «Лабораторным ошибкам и безопасности пациентов» («Laboratory Errors and Patient Safety») Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - IFCC) в 2008 году определила, что среднее время для передачи критических значений результатов лабораторных исследований должно составлять <50 мин [16].

Для характеристики временных параметров получения результатов лабораторных исследований в иностранной литературе используется термин *turnaround time* (TAT) - «время оборота теста» или «время получения результата» [17]. Специалисты лабораторий определяют TAT как интервал от момента получения пробы биологического материала в лаборатории до времени выдачи результата исследования, т. е. лабораторное TAT [18, 19]. Лабораторное TAT является показателем эффективности организации рабочих процессов в лаборатории [20].

Анализ литературы показывает, что специалисты лаборатории определяют временные интервалы для выполнения неотложных лабораторных исследований с момента поступления биологического материала в лабораторию до передачи результатов анализа врачу-клиницисту, мотивируя это тем, что другие факторы, которые могут повлиять на время получения результатов, находятся вне их прямого контроля. Клиницисты рассматривают временные интервалы для выполнения неотложных лабораторных исследований с момента назначения теста до получения результатов, так как любые задержки в получении результатов исследований, могут оказывать влияние на своевременность оказания медицинской помощи пациенту, поскольку преаналитические задержки, связанные с получением и доставкой проб биологического материала в лабораторию, могут нести ответственность за 96% времени от общего TAT [21]. Кроме того, любая задержка с получением результатов анализов воспринимается клиницистами, как увеличение TAT. Поэтому, правильным является определение TAT, как время с момента назначения теста до получения результатов неотложных лабораторных исследований, так как

оказание неотложной медицинской помощи – это единый путь, а не сумма определенных отрезков на этом пути. На рис. 2 представлены различные подходы к оценке временных интервалов выполнения неотложных лабораторных исследований в ряде больниц Великобритании [22].

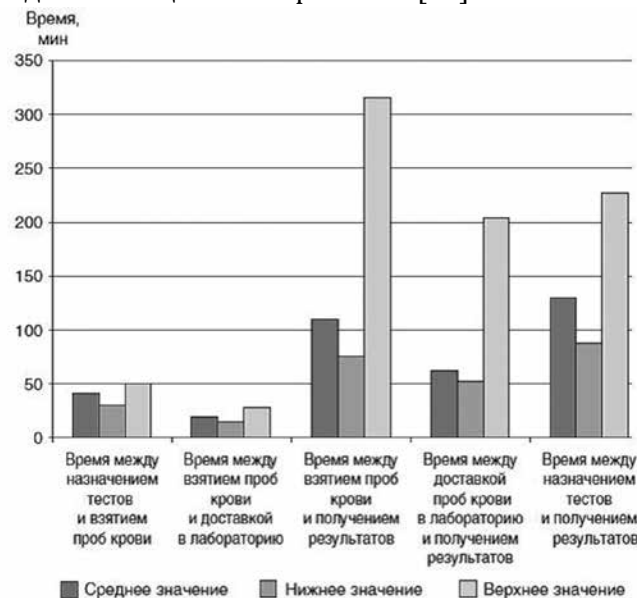


Рис. 2. Временные затраты при выполнении неотложных лабораторных исследований

В идеале, TAT должно включать время от назначения лабораторных тестов клиницистом и заканчивая его действиями, предпринятым по лечению больного. Такой временной интервал получил название терапевтический TAT.

Основная цель лечения при оказании неотложной медицинской помощи – спасти жизнь больному. В связи с этим, врач-клиницист должен использовать такие возможности лаборатории, которые позволяют предоставить информацию о состоянии пациента в короткий отрезок времени. Лабораторные исследования, выполняемые по неотложным показаниям, составляют до 33% всех анализов КДЛ, однако их результаты приобретают действительную ценность только при целенаправленном назначении, правильной оценке и использовании для оказания пациенту качественной медицинской помощи [23]. Увеличение времени получения результатов лабораторных исследований при неотложных состояниях имеет целый ряд негативных последствий: увеличение времени ожидания пациента в приемном отделении, увеличение числа пациентов, оставшихся без наблюдения, задержка лечения, высокая неудовлетворенность пациентов, худшие клинические исходы, увеличение числа нежелательных осложнений и смертности, рост числа повторных госпитализаций, неудовлетворенность и переутомление медицинского персонала.

3. Современные подходы к сокращению времени получения результатов и повышению клинической эффективности неотложных лабораторных исследований

Сокращение времени пребывания пациентов в приемном отделении (отделении неотложной помощи) является важной составляющей повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с неотложными состояниями, снижения загруженности и увеличения пропускной способности отделения, улучшения удовлетворенности пациентов, снижения заболеваемости и смертности. Как было показано выше, время получения результатов лабораторных исследований, является ключевым фактором, способствующим задержке пациентов в приемном отделении. Это обусловлено в основном 2 факторами: неумением врачей клиницистов назначать необходимое количество и тип лабораторных тестов в соответствии с твердыми критериями целесообразности, и достаточно сложным и продолжительным процессом получения результатов анализов. Поэтому для сокращения времени пребывания больных с неотложными состояниями в приемном отделении необходимо использовать ряд современных диагностических и управленческих инструментов, позволяющих принять правильное клиническое решение в отношении того, будет ли пациент отправлен домой или госпитализирован в профильное отделение стационара.

Назначение лабораторных исследований является ключевой частью диагностики и адекватного лечения пациентов с неотложными состояниями. Лабораторные исследования в отделении неотложной помощи назначаются в основном для того, чтобы подтвердить, либо опровергнуть рабочий диагноз, установленный после физикального обследования больного. Важнейшей целью лабораторных исследований является диагностика заболеваний у широкого круга пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, а не проведение дифференциальной диагностики. С одной стороны, должен быть составлен рациональный перечень лабораторных анализов для обеспечения оказания надлежащей медицинской помощи, с другой – избежать ненужных затрат и задержек в диагностике. Лабораторные исследования назначаются более чем 50% больных с неотложными заболеваниями. Поэтому предоставление врачам-клиницистам оптимальных возможностей для назначения необходимых лабораторных тестов настолько эффективно, насколько это возможно, имеет большое практическое значение.

Лабораторные тесты при диагностике неотложных состояний представляют ценность только в том случае, если они:

- клинически достоверны, т.е. обеспечивают высокоточную диагностическую или прогностическую информацию для принятия клинических решений;
- клинически эффективны, т.е. способствуют улучшению результатов лечения пациента;
- экономически эффективны, т.е. способствуют сокращению расходов на оказание медицинской помощи больному.

В более сжатом виде эти 3 составляющих можно сформулировать таким образом: лабораторные анализы имеют ценность, если они приносят пользу пациентам по приемлемым ценам. В практическом плане, при поступлении больного с неотложным состоянием в приемное отделение или отделение неотложной помощи, правильно выбрать необходимые лабораторные тесты с предварительной оценкой всех этих составляющих достаточно сложно. Врачи при оказании неотложной медицинской помощи в первую очередь сосредоточены на качестве и времени (скорости) диагностики. Они, как правило, обращают меньше внимания на экономические последствия своей деятельности. Вместе с тем, опираясь на принципы доказательной медицины, можно использовать несколько подходов для правильного выбора лабораторных тестов при неотложных состояниях:

- разработать и использовать тестовые панели;
- разработать и использовать диагностические карты.

Следует понимать, что и тестовые панели, которые в литературе часто называют протоколами запроса, и диагностические карты, составляют неотъемлемую часть клинических протоколов ведения больного. Кроме того, разработка тестовых панелей или диагностических карт приводит к значительной финансовой экономии за счет исключения избыточных или ненужных тестов, а также сокращению времени получения результатов анализов, что приводит к снижению задержек пациентов в приемном отделении.

Процесс получения результатов лабораторных исследований состоит из многих этапов, включая составление заявки на анализы, взятие проб биологического материала, его доставку в лабораторию, проведение исследований и предоставление их результатов врачу-клиницисту. Этот процесс является важным фактором, определяющим продолжительность пребывания пациента в приемном отделении.

В практическом плане, для ускоренного получения результатов исследования, можно выполнить анализы в лаборатории экспресс-диагностики (если ее нет, то в центральной клиничко-диагностической лаборатории - КДЛ) или использовать методологию «point of care testing - РОСТ» - «анализ по месту оказания медицинской помощи».

В странах Западной Европы и США выполнение экстренных лабораторных исследований для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, отделений неотложной медицинской помощи и операционного блока осуществляет средний медицинский и параклинический персонал этих отделений, все другие более углубленные исследования проводят в экспресс-лаборатории. Другими словами, проведение экспресс-анализов организовано путем обучения нелабораторного персонала клинических подразделений при общем контроле за качеством исследований со стороны основной КДЛ. Это организационное направление проведения лабораторных исследований получило название в зарубежной литературе - РОСТ и является одним из наиболее перспективных. Для проведения исследований персонал в основном использует портативные аналитические системы, которые не требуют существенной подготовки к выполнению анализов, или полуколичественные ориентировочные тесты, а перечень лабораторных анализов достаточно ограничен, и включает исследование КОС, определение гемоглобина, гематокрита, глюкозы, лактата, электролитов, тропонина, миоглобина, креатинкиназы, билирубина, креатинина, активированного времени свертывания крови, D-димера, β -хорионического гонадотропина и др.

Таким образом, в настоящее время существуют 2 концепции выполнения неотложных лабораторных исследований. Для ускоренного получения результатов лабораторных тестов можно выполнить анализы в лаборатории экспресс-диагностики (если ее нет, то в центральной КДЛ) или использовать методологию РОСТ. С точки зрения доказательной медицины, если точность/неточность, результаты контроля качества, надежность и экономические затраты на проведение анализов эквивалентны для этих 2 подходов, то время получения результатов исследований имеет важнейшее значение. Получение результатов анализов и принятие клинического решения, прежде чем у больного разовьются необратимые повреждения клеток жизненно важных органов, приводит к улучшению результатов лечения пациентов в режиме реального времени. В Практических рекомендациях для

лабораторной медицины Национальной Академии Клинической Биохимии США 2006 г. указывается на то, что большинство рандомизированных исследований показали - РОСТ по сравнению непосредственно с проведением анализов в лаборатории экспресс-диагностики, приводит к значительному снижению времени получения результатов анализов, своевременному принятию клинических решений и улучшению результатов лечения. В рекомендациях констатируется, что в отношении ряда лабораторных исследований использование концепции РОСТ приводит к сокращению времени ожидания результатов анализов врачом в 2 раза по сравнению с проведением исследований в традиционной экспресс-лаборатории, что позволяет в более короткие сроки установить диагноз и быстро определить тактику лечения, и снизить финансовых затрат на проведение ряда экстренных анализов [14]. В табл. 2 приведены затраты времени на выполнение ряда лабораторных тестов в Главном Массачусеттском госпитале США до и после внедрения оборудования РОСТ [24].

Таблица 2

Затраты времени на выполнение лабораторных тестов в центральной лаборатории и при использовании оборудования РОСТ

Лабораторный тест	Время выполнения анализа, мин		Различие, мин (%)
	Экспресс-лаборатория	РОСТ	
Анализ мочи (тестовые полоски)	40	4	-36 (90%)
Хорионический гонадотропин в моче	78	5	-73 (94%)
Глюкоза крови	10	6	-4 (60%)
Кардиальные маркеры в крови	110	17	-93 (85%)
Среднее	59,5	8	-51,5 (87%) p=0,02

Концепция выполнения лабораторных исследований РОСТ все более широко используется в практической медицине развитых стран мира (и не только для диагностики неотложных состояний). Например, в США 88,7% исследований глюкозы, 58,3% анализов протромбинового времени и АЧТВ, 47,7% исследований КОС и 45,5% исследований

гематокрита выполняется медицинскими сестрами непосредственно возле больного [25]. В целом, в США в настоящее время нелабораторным персоналом выполняется до 10% от общего количества лабораторных тестов [26]. Вместе с тем, аналитические характеристики (воспроизводимость, правильность, стабильность, чувствительность) портативных систем пока еще уступают уровню стационарных лабораторных анализаторов, используемых в экспресс-лабораториях, что приводит к снижению достоверности лабораторных результатов. Тем не менее, концепция проведения лабораторных исследований РОСТ рассматривается как объективно полезная для решения проблем лабораторной диагностики неотложных состояний в силу значительного сокращения времени получения результатов анализов, и расходов по содержанию лаборатории экспресс-диагностики, а аналитические возможности портативных аналитических систем неуклонно совершенствуются.

3.1. Использование тестовых панелей для диагностики неотложных состояний

Лабораторные тестовые панели используются для решения основных диагностических проблем, с которыми ежедневно сталкиваются врачи в отделениях неотложной медицинской помощи, и для которых вклад клинической лабораторной диагностики может иметь решающее значение. Тестовые панели улучшают качество диагностики заболеваний и удобны для составления заявки на лабораторные исследования. Кроме того, их применение на практике уменьшает вероятность того, что врач забудет назначить определенный тест, так как все соответствующие тесты присутствуют на панели, и потенциально снижает вероятность внесения в заявку на исследования неуместных тестов. В конечном итоге, это приводит к сокращению времени получения результатов анализов и нахождения больного в приемном отделении. Рассмотрим некоторые варианты диагностических панелей, используемых для диагностики неотложных состояний.

В госпиталях Нидерландов на основании данных клинических руководств разработаны и используются в практике отделений неотложной медицинской помощи 11 тестовых панелей: «Внутренние болезни», «Брюшная полость «расширенная», «Сепсис» и «Травма» и др. (табл. 3) [27].

В клиническом руководстве, разработанном Австралийским колледжем по неотложной медицине и Королевским колледжем патологоанатомов Австралии 2017 года (A Guideline developed by the Australasian College for Emergency Medicine (ACEM)

and the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) 2017), представлен другой формат тестовых панелей для диагностики неотложных состояний (табл. 4)

Таблица 3

Панели лабораторных тестов в отделении неотложной медицинской помощи

Тестовая панель	Перечень лабораторных тестов
Внутренние болезни	Анализ крови, натрий, калий, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ, амилаза, СРБ, глюкоза
Брюшная полость «расширенная»	Анализ крови, СОЭ, натрий, калий, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ГГТП, амилаза, КК, ЛДГ, глюкоза, СРБ, анализ мочи, β-ХГЧ
Сепсис	Анализ крови, натрий, калий, мочевины, креатинин, протромбиновое время, АЧТВ, посев крови на гемокультуру, лактат, СРБ, КОС (артериальная кровь), альбумин, кальций, ГГТП, КК, ЛДГ, АСТ, глюкоза, фосфор
Травма	Группа крови, резус-фактор, перекрестные антитела, натрий, калий, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, амилаза, анализ мочи, β-ХГЧ
Инсульт	Анализ крови, СОЭ, натрий, калий, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, АЛТ, ГГТП, КК, глюкоза, СРБ, МНО
Нейротромбоз	Анализ крови, СОЭ, натрий, калий, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, АЛТ, ГГТП, КК, глюкоза, СРБ, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, группа крови, резус-фактор, перекрестные антитела
Брюшная полость «базовая»	Гемоглобин, лейкоциты, СРБ
Легкие	Анализ крови, натрий, калий, мочевины, креатинин, КК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, глюкоза, СРБ, КОС (артериальная кровь)
Предоперационная	Анализ крови, натрий, калий, мочевины, креатинин, группа крови, резус-фактор, перекрестные антитела
Кардиология	Анализ крови, натрий, калий, мочевины, креатинин, КК, КК-МВ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, глюкоза, СРБ, холестерин, холестерин-ЛПВП, триглицериды, тропонин Т
Герiatrics	Анализ крови, СОЭ, натрий, калий, мочевины, креатинин, кальций, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ, КК, амилаза, СРБ, альбумин, ТТГ, свободный Т4, глюкоза

Таблица 4

Патология у взрослых пациентов, требующая оказания неотложной медицинской помощи, и предлагаемые к назначению лабораторные тесты

Клинические проявления	Лабораторные тесты																
	ГемК	Коаг.	МКЭГ	ППеч.	Са/Ф/А	Мочев. к-та	Тп	Липаза	β-ХГЧ	СРБ	КК	Ле-кар.	Общ. анкр.	АВО, Rh	КОС	Ан. мочи	Доп. ан.
Острая боль в животе (верхняя/эпигастральная)	+/-		+	+ ЛДГ	+/-		+/-	+					+			+	+/- Лактат
Острая боль внизу живота	+/-		+		+/-			+					+	+ жен-щины		+	+/- Лактат
Боль в спине не связанная с травмой	+/-		+		+/-				+				+			+	+/- М/П/Ч
Целлюлит	+/-		+	+/-			+						+				+/- СМЖ
Боль в груди - подозревается ОКС		+/- ДД	+										+				
Боль в грудной клетке - подозревается легочная эмболия			+										+				
Потеря сознания/обморок	+/-	+/-	+	+/-	+/-		+/-						+			+	
Инсульт	+/-		+										+			+	
Лидбетический кетозацидоз	+/-		+										+			+	+/-
Лихорадка неясного генеза	+		+										+			+	Малярия
Перелом шейки бедра/большой трубчатой кости			+										+				
Переломы костей у лиц >55 лет.			+										+				
Желудочно-кишечное кровотечение		+/-	+										+				
Желтуха		+	+		+/-								+			+	+/- ВГ
Заблевание печени		+	+		+/-								+			+	+/- ВГ
Онкологические пациенты (фебрильная нейтропения)	+		+		+/-								+			+	
Передозировка лекарств (значительная)		+	+										+			+	+/- Парацетамол
Вагинальное кровотечение - 1-й триместр			+										+			+	+/- Спг, Гоп.
Беременности Пневмония	+		+										+				+/- Исл. мокроты
Пиелонефрит	+/-		+										+			+	
Почечная колика (1-й эпизод)			+										+			+	
Заблевание почек			+										+			+	
Судороги (1-й эпизод)			+		+ Mg								+			+	+/- СМЖ
Судороги (повторяющиеся)			+										+			+	
Септический сустав - подозревание Сепсис	+		+										+			+	+ СЖ
			+										+			+	М/П/Ч
			+										+			+	М/П/Ч
			+										+			+	+по-сев из других источ.
Укус ядовитой змеи		+	+										+			+	
Затрудненное дыхание - астма			+										+			+	+ М. из зева на респ.В
Одышка - подозревается отек легких			+										+			+	
Одышка - подозревается ХОБЛ			+										+			+	+/- Исл. мок.
Травма (обширная)		+	+										+			+	
Терапия варфарином		+МНО	+										+			+	

ПОЯСНЕНИЯ К ТАБЛИЦЕ 4:

Сокращения: Гем. К – посев крови на гемокультуру; Коаг. – стандартное исследование (включает протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген); МКЭГ – исследование крови: мочевины, креатинин, электролиты (K+, Na+Cl-), глюкоза; ППеч. – печеночные пробы (включают АСТ, АЛТ, щелочную фосфатазу, билирубин, общий белок); +ЛДГ – дополнительно лактатдегидрогеназа; Са/Ф/А – кальций, фосфор, альбумин; Мочев. к-та – мочевиная кислота; Тп – тропонин I или T; β-ХГЧ – бета хорионический гонадотропин; CRP – С-реактивный белок; КК – креатинкиназа; Лекар. – уровень лекарственного препарата в крови; Общ. ан. кр. – общий анализ крови на гематологическом анализаторе с дифференциацией 5 фракций лейкоцитов; АВО, Rh – группа крови, резус-фактор, анти-тела; КОС – кислотно-основное состояние; МНО – международное нормализованное отношение - исследовать только протромбиновое время и МНО – развернутую коагулограмму не исследовать; +Mg – добавить магний к тестам; + М/П/Ч – дополнительное исследование: микроскопия, посев и определение чувствительности к антибиотикам, если есть клиническое подозрение на инфекцию мочевыводящих путей, ДД – D-димер; СМЖ – спинномозговая жидкость; ВГ – тесты на вирусные гепатиты; Chl, Gop. – исследование на хламидии, гонококки; Исл. мок. – исследовать мокроту (М/П/Ч), ПЦР на респираторный вирус и антигены в моче; СЖ М/П/Ч – исследование суставной жидкости- микроскопия, посев, определение чувствительности к антибиотикам; +мониторинг Г – дополнительно мониторинг глюкозы в палате; М. из зева на рес.В – мазок из зева на респираторный вирус; Chl, Gop. – исследование на хламидии и гонококки; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

•+ – тест рекомендуется назначить; •+/- – тест необходимо рассмотреть и при наличии клинических показаний назначить; • отсутствие какого-либо знака в ячейке с тестом, указывает на то, что тест не рекомендуется к назначению.

Практическое использование тестовых панелей для диагностики неотложных состояний, разработанных Австралийским колледжем по неотложной медицине и Королевским колледжем патологоанатомов Австралии, привело к сокращению назначения лабораторных анализов на 50%.

Использование для заказа панелей лабораторных тестов компьютеризированной системы также способствует снижению назначений и нахождения пациентов в приемном отделении. Так, Т.А. Мау и соавт. (2006) выявили 30% снижение назначений лабораторных тестов в 3 госпиталях и 12% - в 20 детских госпиталях [28]. В исследовании Р. Freibott (2017), проведенном на базе Университета Техасского Медицинского Исследовательского Центра, показано, что использование комплекса мероприятий, включая использование диагностических панелей сопровождалось снижением лабораторного ТАТ с 67 до 56 мин (p < 0,001), среднего времени нахождения пациента в приемном отделении с 339 мин до 309 мин, уровня загрузки отделения неотложной медицинской помощи с 32,82% до 11,5% [29].

Вследствие ограниченных возможностей статьи не представляется дать описание использования диагностических карт при оказании неотложной медицинской помощи. С примерами диагностических карт можно ознакомиться в других публикациях [30, 31].

3.2. Использование концепции «анализа по месту оказания медицинской помощи» для диагностики неотложных состояний

Использование технологий РОСТ способствует уменьшению времени получения результатов лабораторных тестов и пребывания пациентов в приемном отделении.

Национальная Академия Клинической Биохимии США (2006 г.) рекомендует выполнение сле-

дующих лабораторных тестов с использованием оборудования РОСТ [14]:

- кардиальные биомаркеры при остром коронарном синдроме: тропонины, КК-МВ, миоглобин, BNP/NT-proBNP;
- исследование газов артериальной крови, глюкозы, лактата, магния, параметров ко-оксиметрии, электролитов (Na+, K+, Cl-), ионизированного кальция при критических состояниях;
- оценка свертывающей системы: протромбиновое время, АЧТВ, активированное время свертывания крови;
- оценка функции почек: мочевины, креатинин;
- исследование билирубина в крови.

Несколько другой перечень лабораторных тестов для РОСТ приведен в директиве Департамента по делам ветеранов Управления здравоохранения Вашингтона 1101.05(2) «Неотложная медицина» от 2 сентября 2016 года (VHA Directive I 1101.05(2) «Emergency medicine» September 2, 2016):

- мониторинг уровня глюкозы;
- исследование кардиальных маркеров (минимально тропонин);
- исследование мочи на беременность;
- исследование мочи с помощью тестовых полосок;
- анализ кала на скрытую кровь;
- анализ газов артериальной крови;
- исследование лактата;
- определение гемоглобина, метгемоглобина, сульфгемоглобина, карбоксигемоглобина, фетального гемоглобина методом ко-оксиметрии;
- «ай-стат химия» - определение креатинина, мочевины, билирубина, калия, натрия, хлорида, кальция.

Использование технологии РОСТ позволяют клиницистам получить результаты исследований в более короткие сроки по сравнению с их проведением в лаборатории экспресс-диагностики. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Соединенном Королевстве, в котором оценивалась эффективность РОСТ для исследования кардиальных биомаркеров у пациентов с подозрением на инфаркт миокарда, показало, что использование РОСТ приводит к сокращению времени обследования пациентов и времени их нахождения в приемном отделении на 20% [32]. В. Nørgaard и С.В. Mogensen (2012) сравнили время получения результатов лабораторных анализов при использовании технологий РОСТ и проведением исследований в лаборатории экспресс-диагностики. Было установлено, что РОСТ позволяет получить результаты тестов на 46 мин раньше, чем в лаборатории [33]. В более поздних исследованиях было продемонстрировано более скромное сокращение времени нахождения больных в приемном отделении при использовании РОСТ [34, 35].

На рис. 3 представлен процент госпиталей в США, использующих в своей практике лабораторное оборудование РОСТ [36].

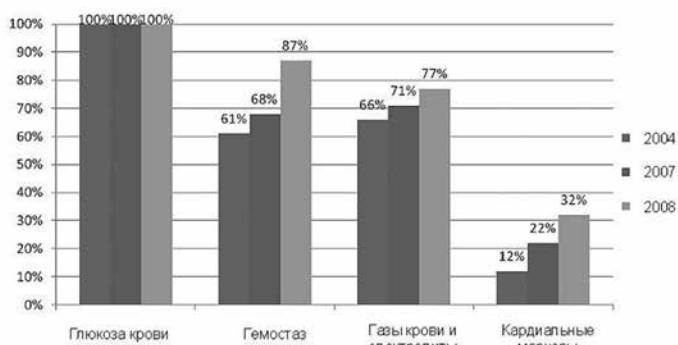


Рис. 3. Процент госпиталей в США, использующих в своей практике лабораторное оборудование РОСТ

Концепция РОСТ представляет в настоящее время возможность широкого выбора вариантов организации лабораторного обследования пациентов с неотложными состояниями. В силу этого она является весьма перспективной для многих ЛПУ нашей страны. В первую очередь для лечебных учреждений, которые не имеют КДЛ, либо имеют только одного специалиста по лабораторной диагностике со средним образованием (амбулаторно-поликлинические учреждения, участковые больницы, санатории, диспансеры). Во-вторых, концепцию РОСТ необходимо активно внедрять при осуществле-

нии централизации лабораторных исследований в регионах, когда основная масса лабораторных анализов для пациентов поликлиник, городских, районных больниц, диагностических центров, диспансеров, родильных домов, женских консультаций выполняется в централизованной КДЛ, а в лечебном учреждении проводятся только неотложные исследования. В-третьих, в крупных ЛПУ, где имеются лаборатории экспресс-диагностики, портативные аналитические приборы необходимо использовать для оснащения приемного отделения, отделений реанимации и интенсивной терапии, операционного блока при их удаленном расположении от лаборатории. В-четвертых, портативные аналитические системы необходимо использовать в работе лабораторий экспресс-диагностики ЛПУ для выполнения неотложных исследований специалистами лаборатории в целях максимального сокращения сроков получения результатов анализов. В любом варианте, для обеспечения необходимого качества результатов анализов выбор портативных аналитических систем, обучение работе и контроль за их применение должны осуществлять специалисты клинической лабораторной диагностики.

Учитывая опыт развитых стран мира в организации проведения неотложных лабораторных исследований, необходимо и у нас в стране использовать смешанную систему организации выполнения таких исследований. Такой подход особенно актуален для крупных ЛПУ, имеющих в своем составе несколько разнопрофильных отделений реанимации и интенсивной терапии. Экономически и клинически нецелесообразно в таких ЛПУ иметь несколько лабораторий экспресс-диагностики. Достаточно одной хорошо оснащенной экспресс-лаборатории, располагающейся рядом с наиболее крупным отделением реанимации и интенсивной терапии (или дислоцирующейся на базе основной КДЛ), в которой круглосуточно работают специалисты клинической лабораторной диагностики, а отдаленно расположенные отделения реанимации и интенсивной терапии необходимо оснастить средствами РОСТ для проведения исследований газов крови, гемоглобина, гематокрита, глюкозы, лактата, электролитов и др. (в зависимости от профиля отделения).

Арсенал средств РОСТ постоянно обогащается новыми тестами и аналитическими системами, расширяющими и улучшающими их возможности использования в диагностике неотложных состояний. Практический опыт применения портативных анализаторов в развитых странах мира, однозначно

свидетельствует об их клинической эффективности и положительной роли в повышении качества, оказываемой неотложной медицинской помощи.

Немало споров вызывают экономические аспекты использования технологий РОСТ, что не способствует более широкому внедрению РОСТ в практику отделений неотложной медицинской помощи. Adam Chiu Fat Chan и соавт. (2013) провели экономический анализ использования средств РОСТ для уменьшения времени нахождения больных с неотложными состояниями в приемном отделении госпиталя по сравнению с проведением анализов в лаборатории экспресс-диагностики [37]. Использование в отделениях неотложной медицинской помощи технологий РОСТ привело к уменьшению времени пребывания пациентов в отделении на 7,6%, с 3,5 до 3,24 ч. Расчеты показали, что на 1 пациента было потрачено дополнительно 113 долларов США, чтобы добиться экономии времени на 1 ч. На рис. 4 приведена кривая зависимости экономической эффективности тестирования РОСТ при различной готовности платить за 1 ч времени сокращения нахождения пациента в отделении неотложной помощи.

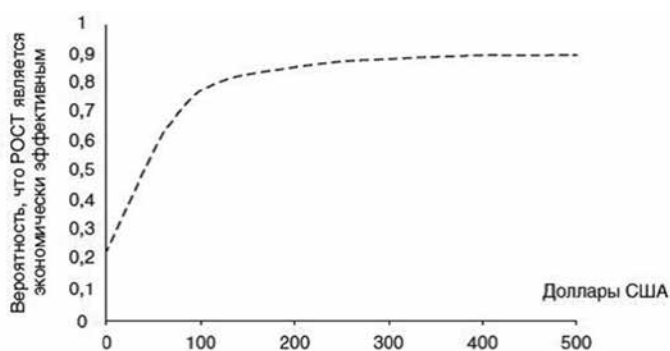


Рис. 4. Кривая приемлемости экономической эффективности для РОСТ

Кривая указывает на вероятность того, что использование средств РОСТ для выполнения лабораторных тестов будет экономически эффективным по сравнению с выполнением анализов в экспресс-лаборатории. Если система здравоохранения готова заплатить 120 долларов США или больше, чтобы сократить на 1 ч время пребывания пациента в приемном отделении, то проведение анализов с использованием средств РОСТ имеет 80% вероятность быть рентабельным.

Заключение

Сокращение времени получения результатов лабораторных исследований приводит к быстрой диагностике заболеваний, своевременному приня-

тию клинических решений и улучшению качества оказываемой медицинской помощи при неотложных состояниях. Своевременность получения результатов лабораторных тестов, повышает эффективность врачей-клиницистов, приводит к сокращению времени нахождения больных в приемном отделении, улучшает восприятие пациентом услуг больницы и повышает доверие к лабораторным услугам. Несмотря на технические, транспортные и информационные усовершенствования, произошедшие в последние десятилетия, ТАТ продолжает оставаться причиной неудовлетворенности врачей-клиницистов и пациентов при оказании неотложной медицинской помощи. Специалисты лаборатории могут испытывать разочарование, вследствие того, что усилия по сокращению лабораторного ТАТ нивелируются преаналитическими и постаналитическими факторами, которые находятся вне их контроля. Ситуация может усугубляться нереалистичными и неосуществимыми ожиданиями клинициста в отношении возможностей по сокращению лабораторного ТАТ. Данные литературы свидетельствуют о том, что 45-56% результатов неотложных лабораторных исследований, назначаемых в отделениях неотложной медицинской помощи, были получены слишком поздно.

Назначение лабораторных исследований в неотложных ситуациях вызывает наибольшие затруднения у врачей-клиницистов. Эмпирический подход к назначению лабораторных тестов, который широко распространен в нашей стране, не всегда приводит к получению ценной клинической информации для оказания адекватной медицинской помощи, и не редко удлиняет процесс получения результатов анализов. Использование тестовых панелей, составленных на принципах доказательной медицины, приводит к сокращению ненужного тестирования и времени пребывания больных в приемном отделении, а, соответственно, приводят к снижению числа осложнений, сроков лечения и летальности, т.е. оказывает влияние на качество лечения. Внедрение технологий РОСТ в практику приемных отделений может сократить время диагностики неотложных состояний и нахождение пациентов в приемном отделении.

Несмотря на то, что время нахождения пациента в приемном отделении и лабораторное ТАТ, не являются прямыми критериями качества оказания медицинской помощи больным и качества работы лаборатории – это легко поддающиеся количественной оценке индикаторы, позволяю-

щие оценивать организацию работы специалистов приемного отделения и лаборатории, своевременность оказания медицинской помощи, ориентированы на пациента, его безопасность и удовлетворенность. Поэтому их необходимо внедрять и использовать в практике приемных отделений и лабораторий экспресс-диагностики.

Информирование медицинского персонала приемного отделения о лабораторных процессах, времени получения результатов анализов, его регулярный мониторинг и более эффективное использование современных технологий могут способствовать сокращению времени пребывания больных в приемном отделении. Однако, активное внедрение рекомендаций для наилучшей практики, основанных на принципах доказательной медицины, только среди специалистов лаборатории не гарантирует, что они будут соблюдаться и приведут к сокращению лабораторного ТАТ. Успеха можно достичь лишь в том случае, если рекомендации по выполнению неотложных лабораторных исследований, разработанные в тесном сотрудничестве с клиническими специалистами отделений неотложной медицинской помощи, в дальнейшем проходят экспериментальное тестирование и адаптируются к условиям конкретного лечебного учреждения, подвергаются регулярному мониторингу и коррекции. Клиническая практика, основанная на доказательствах, требует, чтобы вся организация (лечебное учреждение), а не только специалисты лаборатории и отдельные врачи активно участвовали в этом процессе. В противном случае возникает разрыв между рекомендациями доказательной медицины и реальной практикой лечебного учреждения при оказании неотложной медицинской помощи, который приводит к различным нежелательным последствиям, таким как неправильное и избыточное использование лабораторных тестов, не назначение тестов, которые могут способствовать ошибочному диагнозу, гипердиагностике, поздней диагностике у пациентов с потенциально опасным состоянием здоровья и другим неблагоприятным последствиями для больных и общества.

Литература

1. Верткин А.Л. Национальное руководство по скорой помощи. – М.: Эксмо, 2012. – 816 с.
2. Руксин В.В., Гришин О.В., Соколов Ю.В., Алексеев А.М. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференциро-

ванных подход к оказанию скорой медицинской помощи. // *Скорая медицинская помощь*. – 2009. – Т. 10. – № 2. – С. 11-21.

3. Боев В.А. Оптимизация организации оказания скорой медицинской помощи городскому населению. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. – 2008, 27 с.
4. Singer A.J., Thode H.C.Jr., Viccellio P., Pines J.M. The association between length of emergency department boarding and mortality. // *Acad. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 18. – P. 1324-29.
5. Kocher K.E., Meurer W.J., Desmond J.S., et al. Effect of testing and treatment on emergency department length of stay using a national database. // *Acad. Emerg. Med.* 2012. – Vol. 19. – P. 525-34.
6. Li L., Georgiou A., Vecellio E., Eigenstetter A., Toouli G., Wilson R., et al. The effect of laboratory testing on emergency department length of stay: a multihospital longitudinal study applying a cross-classified random-effect modeling approach. // *Acad. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 22. – P. 38-46.
7. Steindel S.J., Howanitz P.J. Physician satisfaction and emergency department laboratory test turnaround time. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 125. – P. 863-71.
8. Kawano T., Nishiyama K., Hayashi H. Execution of Diagnostic Testing Has a Stronger Effect on Emergency Department Crowding than Other Common Factors: A Cross-Sectional Study. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – E 108447.
9. Salinas M., López-Garrigós M., Uris J. Differences in laboratory requesting patterns in emergency departments in. // *Ann. Clin. Biochem.* – 2013.- Vol. 50. – P. 353-9.
10. Salinas M., López-Garrigós M., Uris J., Levia-Salinas C. Variation in laboratory tests ordered for patients treated in hospital emergency departments. // *Emergencias*. – 2014. – Vol. 26. – P. 450-8.
11. Storrow A.B., Zhou C., Gaddis G., et al. Decreasing lab turnaround time improves emergency department throughput and decreases emergency medical services diversion: a simulation model. // *Acad. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1130-5.
12. Smellie W.S.A., Finnigan D.I., Wilson D., et al. Methodology for constructing guidance. // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 249-53.
13. Murphy J.M., Penberthy L.A., Fraser C.G. The clinical view of turnaround times for stat tests. // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1979. – Vol. 72. – N 5. – P. 885.
14. Laboratory medicine practice guidelines. Evidence-based practice for point-of-care testing. Editor James H. Nichols. – Springfield, Massachusetts, 2008, 187 p.
15. Laboratory medicine practice guidelines. Evidence-based practice for point-of-care testing. Editor James H. Nichols. – Springfield, Massachusetts, 2008, 187 p.
16. Sciacovelli L., Plebani M. The IFCC working group on laboratory errors and patient safety. // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 404. – P. 79-85.
17. Свещинский М.Л. Вопросы эффективности производства лабораторных исследований // *Лаборатория*. 2010. № 1. С. 6-9.
18. Steindel S.J., Howanitz P.J. Physician Satisfaction and Emergency Department Laboratory Test Turnaround Time. Observations Based on College of American Pathologists Q-Probes Studies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001. Vol. 125. P. 863-871.
19. Westbrook J.I., Georgiou A., Rob M.I. Computerised order entry systems: sustained impact on laboratory efficiency

and mortality rates? // *Stud. Health. Technol. Inform.* 2008. Vol. 136. P. 345–350.

20. Shahangian Sh., Snyder S.R. Laboratory Medicine Quality Indicators. A Review of the Literature // *Am. J. Clin. Pathol.* 2009. Vol. 131. P. 418–431.

21. Plebani M., Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1131–3.

22. Al-Talib M, Leslie I. Speeding up laboratory test reporting in Medical Emergency and Cardiac Arrest calls: a quality improvement project. *B.M.J. Quality Improvement Reports.* – 2017. – Vol. 6. - U213103.

23. Lippi G., Mattiuzzi C., Plebani M. Stat testing utilization in clinical laboratories. National survey of Italian Society of Clinical Biochemistry and Molecular Biology (SIBioC). // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014. – Vol. 52. – P. 79–84.

24. Lewandrowski K., Gregory K., Macmillan D. Assuring Quality in Point-of-Care Testing Evolution of Technologies, Informatics, and Program Management. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. – Vol. 135. – P. 1405–1414.

25. Titus K. Nurses at point of care whether or not labs are there // *CAP Today*, 1996 (Dec), p. 25.

26. Меньшиков В.В. Анализ по месту лечения. – М.: Юнимед-пресс, 2003. – 160 с.

27. Van de Wijngaart D.J., Cherrenburg J., van den Broek L., van Dijk N, Janssens P.M.W. A survey of doctors reveals that few laboratory tests are of primary importance at the Emergency Department. // *Diagnosis.* – 2014. – Vol. 1. – P. 239–44.

28. May T.A., Clancy M., Critchfield J, et al. Reducing unnecessary inpatient laboratory testing in a teaching hospital. // *Am. J Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 200-6.

29. Freibott P. Optimizing Emergency Department Throughput Using Best Practices to Improve Patient Flow. // *Journal of Nursing & Interprofessional Leadership in Quality & Safety.* – 2017. – Vol. 1. Retrieved from http://digitalcommons.library.tmc.edu/uthous_tonjqalsafe/vol1/iss2/7.

30. Кишкун А.А. Современные технологии повышения качества и эффективности клинической лабораторной диагностики. – М.: РАМЛД, 2005, 528 с.

31. Кишкун А.А. Лабораторная диагностика неот-

ложных состояний. – М.: Лабора, 2012. – 816 с.

32. Goodacre S.W., Bradburn M., Cross E. et al. The randomised assessment of treatment using panel assay of cardiac markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. // *Heart.* – 2011. – Vol. 9. – P. 190-6

33. Nørgaard B., Mogensen C.B. Blood sample tube transporting system versus point of care technology in an emergency department: effect on time from collection to reporting? A randomised trial. // *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 20, 71 p.

34. St John A., Cullen L., Jülicher P., Price C.P. Developing a value proposition for high-sensitive troponin testing. // *Clin. Chim. Acta.* – 2017. Dec 6. pii: S0009-8981(17)30492-8.

35. Bingisser R., Cairns C., Christ M. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. // *Am. J. Emerg. Med.* -2012. – Vol. 30. – P. 1639-49.

36. Lewandrowski K. Implementation and outcomes of point-of-care testing in the emergency department of a large urban academic medical center. // *POCT Competency Assessment: A Team Approach to Improve Patient Outcomes.* - October 6, 2010. - www.aacc.org.

37. Chan A.C.F., Walter E., Kelly P.J., Morton R. L., Ajami A., Wilson R.D., Honneyman D. Impact from point-of-care devices on emergency department patient processing times compared with central laboratory testing of blood samples: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis // *E.M.J.* – 2013. - Online First, published on June 7, as 10.1136/emmermed-2013-202632.

Контакты авторов:

Шарапов Г.Н.

e-mail: 3hospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-08:616.153

Кушнарева Ю.Б., Паценко М.Б., Алехнович А.В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ G 2 У БОЛЬНЫХ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ФОРМОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ

ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область

Аннотация. В настоящей статье анализируется клиническая эффективность применения моноклонального иммуноглобулина G 2 в монотерапии у больных с непереносимостью статинов (наиболее частые признаки - боли в мышцах, желудочно-кишечный дискомфорт, слабость, увеличение содержания печеночных ферментов, периферическая нейропатия и др.). Результаты лечения оценивались по изменению липидного профиля крови пациентов. Всем больным до начала лечения и через 12 месяцев терапии проводилась коронарография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование максимального стеноза коронарных артерий.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, статины, Эволокумаб.

Kushnareva Yu.B., Pashchenko M.B., Alekhnovich A.V.

CLINICAL EFFICACY OF MONOTHERAPY MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN G 2 PATIENTS WITH THE HETEROZYGOUS FORM OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND STATIN INTOLERANCE

FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.

Abstract. This article analyses the clinical efficacy of monoclonal immunoglobulin G 2 in monotherapy in patients with intolerance to statins (the most common symptoms - muscle pain, gastrointestinal discomfort, weakness, an increased content of hepatic enzymes, peripheral neuropathy, etc.). The results of treatment were evaluated by changes in the lipid profile of patients. Coronary angiography and intravascular ultrasound examination of maximal coronary artery stenosis were performed in all patients before and after 12 months of treatment.

Keywords: familial hypercholesterolemia, statins, evolokumab

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является относительно частым аутосомно-доминантным заболеванием вследствие мутации гена рецептора липопротеина низкой плотности (LDLR), реже - гена аполиipoproteина В (АРОВ) или гена протеин конвертазы (PCSK9), которое сопровождается высоким содержанием в плазме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза. Результаты новых клинических, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований с применением моноклональных антител (мАт) путем ингибирования пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK-9) свидетельствуют о перспективах новой группы препаратов в составе сочетанной липидснижающей терапии, что приводит к дополнительному снижению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до 70% у пациентов, уже принимавших статины в сочетании с эзетемибом или без него [2-3]. Так, снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождалось

уменьшением общей смертности на 10% и риска сердечно-сосудистых осложнений - на 22% [2].

Непереносимость статинов — одна из основных причин низкой приверженности к терапии статинами, которая влияет на сердечно-сосудистые исходы. Нежелательные эффекты статинов: боли в мышцах, желудочно-кишечный дискомфорт, слабость, увеличение содержания печеночных ферментов, периферическая нейропатия и др. Мышечные симптомы являются наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими на фоне терапии статинами [1]. Слабая приверженность к терапии статинами более чем в 3 раза увеличивает смертность от всех причин и в 4 раза сердечную смертность [5].

В настоящее время развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями активности переносчика органических анионов, кодирующегося геном SLCO1B1 и осуществляющего захват статинов гепатоцитами из портальной системы. По данным систематического обзора W.J. Canestrado и соавт., вклю-

чающего данные 13 клинических исследований, из числа всех генетических факторов статин-индуцированная миопатия связана в большей степени именно с полиморфизмом гена SLC01B1 [8]. По данным одного из отечественных исследований, у российских пациентов с гиперлипидемиями часто встречаются генотипы, ассоциированные со средним и высоким риском развития миопатий при применении статинов в высоких дозах (32% и 6% соответственно) [4].

Необходимость этого исследования связана с тем, что, с одной стороны, на практике на мышечные боли при приеме статинов жалуются примерно 5-10% пациентов, которые начинают принимать препараты этого класса, и обычно они в итоге отказываются от приема статинов.

В настоящей статье анализируется клиническая эффективность применения моноклонального иммуноглобулина G 2 (эволюкумаба) в монотерапии у больных с непереносимостью статинов.

Материалы и методы

В исследование вошли 5 человек с установленным диагнозом гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии согласно SBR-критериям (The Simon Broom Register, Великобритания), ишемической болезнью сердца (на основании клинической картины, данных коронарографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), подтверждающих наличие атеросклеротического изменения коронарных артерий) (табл. 1).

Все пациенты ранее регулярно не принимали статины по причине плохой переносимости (табл. 2). Оценить динамику статистическими методами, в виду малого количества наблюдений, не представляется возможным. Оценивалась тенденция признаков.

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика 5 больных с семейной гиперхолестеринемией, получавших лечение эволюкумабом.

Признак	Значение
Пол (мужской/женский)	3/2
Возраст (годы)	48,6 ±15,2
Общий холестерин (ммоль/л)	10,6±2,1
Триглицериды (ммоль/л)	1,7±0,9
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,45±0,36
ХС ЛНП (ммоль/л)	8,45±1,8
Ксантомы сухожилий (абс.)	2
ИБС (%)	100,0

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ХС – холестерин, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Побочные эффекты статинов, ранее отмеченные у исследуемых больных.

Побочный эффект	Кол-во человек (абс.)
Мышечные боли	2
Боли в животе и правом подреберье	2
Повышение трансаминаз и КФК (более 3-х норм)	1

Все больные в течение 12 месяцев получали подкожные инъекции эволюкумаба (Репата) в дозе 140 мг, режим введения – 1 раз в 14 дней. Побочные явления на введение препарата не отмечались. У одного больного отмечалось кратковременное жжение при первых секундах введения препарата без реакции кожи в зоне введения.

Результаты

Динамика изменений липидного профиля крови у пациентов, принимавших эволюкумаб, отмечена в таблице 3.

Таблица 3

Основные показатели результата лечения эволюкумабом

Показатели	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	Через 12 мес
Общий холестерин	10,6 ±2,1	5,2 ±0,8	5,5 ±0,5	5,4 ±0,8	5,1 ±0,7
ЛП НП	8,45 ±1,8	3,7 ±0,4	3,8 ±0,6	3,6 ±0,4	3,5 ±0,6

Наибольший гиполипидемический эффект отмечен в отношении ЛПНП (снижение до 55,4% от исходного уровня) и общего холестерина (снижение до 50,8%). На фоне лечения повышения трансаминаз, КФК, глюкозы не отмечалось.

Всем больным до начала лечения и через 12 месяцев терапии проводилась коронарография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование максимального стеноза коронарных артерий (ВСУЗИ). У всех больных по данным коронарографии до начала лечения отмечалось стенозирование коронарных артерий от 40% до 60,3%.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование проводилось одной и той же зоны максимального стеноза у каждого больного до лечения и через 12 месяцев терапии.

На рисунке 1 представлены данные коронарографии больного 3. до начала лечения. Наибольший стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой артерии составил 50,5% по данным внутрисосудистого исследования. Через 12 месяцев терапии отмечено уменьшение степени стенозирования этого участка артерии по данным ВСУЗИ до 40,2%, то есть на 10,3%.



Рис. 1. Данные коронарографии больного 3. до начала гиполлипидемической терапии. Стенозирование ПМЖВ до 50,5%

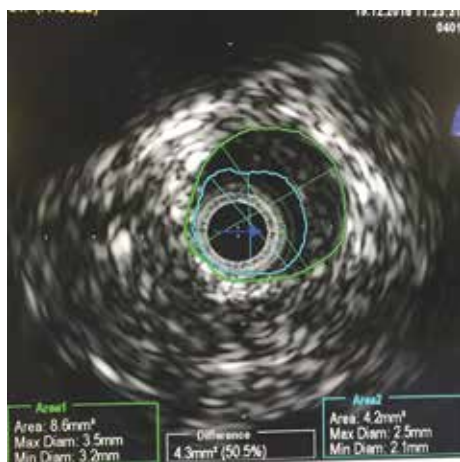


Рис. 2. Данные ВСУЗИ стеноза передней межжелудочковой артерии больного 3. до лечения

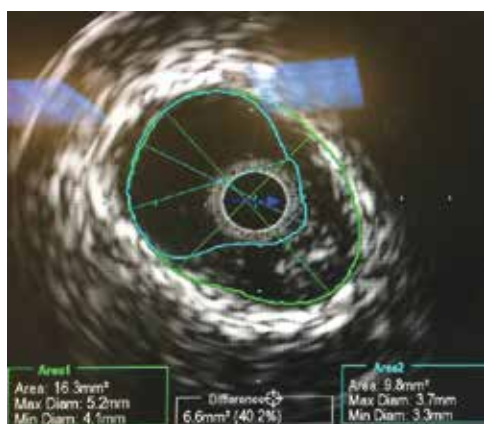


Рис. 3. Данные ВСУЗИ передней межжелудочковой артерии больного 3. через 12 мес лечения

У другого больного исследовался стеноз правой коронарной артерии в средней трети и до начала лечения он составил 60,3%. Через 12 месяцев лечения отмечено прогрессирование стеноза по данным ВСУЗИ до 69,8%. С учетом клинической картины состояния больного принято решение о проведении стентирования этого стеноза.

У остальных трех пациентов динамика выраженности стенозирования просвета исследуемых коронарных артерий была следующей: у двух больных отмечалось уменьшение стенозов на 0,9% и 1,1% соответственно, у третьего – увеличение стеноза на 1,5%.

Обсуждение

При применении монотерапии моноклональным Ig G2 у пациентов с непереносимостью статинов отмечена высокая его эффективность в отношении снижения липопротеинов низкой плотности (до 55,4%) и общего холестерина (до 50,8%). Следует отметить, что, несмотря на значительное снижение уровня ХС ЛПНП, регрессия атером имела место только у трех из пяти пациентов. С одной стороны, это может быть связано с относительно небольшой продолжительностью исследования - 12 мес, тогда как другие подобные исследования продолжались 24 месяца и более, и соответственно, можно рассчитывать на увеличение эффективности при более длительном лечении. С другой стороны, это может быть следствием действия на развитие атеросклероза других, еще не изученных факторов.

Таким образом, моноклональный Ig G2 (эволюкумаб) является гиполлипидемическим препаратом с принципиально новым механизмом действия. Высокая эффективность и сравнительная безопасность этого препарата позволяют применять его у пациентов высокого риска, у которых общепринятые на сегодняшний день медикаментозные препараты неэффективны, либо непереносимы. Ингибиторы PCSK-9 могут служить успешной альтернативой дорогостоящим экстракорпоральным методам лечения гиперхолестеринемии.

Литература

1. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Мешков А.Н. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Журнал Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 1: с. 5-21.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670-1681.

3. Кухарчук В.В, Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009; 49(1): 76-83.

4. Мешков А.Н., Ершова А.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А. и др. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(8):63-65.

5. Кухарчук В.В. Этиология и патогенез атеросклероза. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией Чазова Е.И., Кухарчука В.В., Бойцова С.А. М: Медиа Медика; 2007:732-736.

6. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Кардиология. 2015; 55 (12): 125-132.

7. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Murphy S.A.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017; 1713-1732.

8. Canestaro W.J., Austin M.A., Thummel K.E. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. Genet Med. 2014.

Контакты авторов:

Кушнарева Ю.Б.

e-mail: Zhospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-08:612.8:678.7

Кубышкин А.В.¹, Фомочкина И.И.¹, Шрамко Ю.И.¹, Алиев Л.Л.¹, Огай Ю.А.², Черноусова И.В.²,
Зайцев Г.П.², Алехнович А.В.³, Чегодарь Д.В.¹, Петренко В.И.¹

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИРОДНЫМИ КОНЦЕНТРАТАМИ ПОЛИФЕНОЛОВ

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

² Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарах» РАН, г. Ялта, Республика Крым,

³ ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Министерства обороны РФ, г. Красногорск

Аннотация. Оксидативный стресс (ОС) считается пусковым механизмом целого ряда заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии. Полифенольные продукты переработки винограда (ПППВ) способны оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действие. Поэтому целью исследования явилось изучение коррекции гемодинамических проявлений ОС с помощью ПППВ. Материалы и методы. Было изучено применение ПППВ при гемодинамических осложнениях ОС (гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС)). Изучалось содержание продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантов. Результаты: В группе пациентов с ИБС экстракт полифенолов винограда (ЭПВ) приводил к снижению С-реактивного белка (СРБ) на 42,7% ($p=0,002$) по сравнению с показателями при поступлении. Применение вина столового красного (ВСК) достоверно ($p=0,001$) снижало СРБ на 39,2% в группе больных с ИБС. В группе с ГБ уровень СРБ снизился на 43% (как при применении ВСК, так и ЭПВ). В группе пациентов с назначением ВСК наблюдалось достоверное уменьшение церулоплазмينا (ЦП) на 39,4% ($p<0,001$), что было на 15% ($p>0,05$) меньше показателя группы сравнения. При применении ПППВ отмечалось достоверное снижение уровня ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) на 22,5% ($p<0,001$). В группе сравнения к моменту завершения лечения уровень вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) снижался на 30,3% ($p<0,001$) при использовании ВСК и на 32,3% ($p<0,001$) при применении ЭПВ, что на 10,6% и 13,4%, соответственно, эффективнее, чем в группе сравнения. Заключение. Предложен усовершенствованный вариант приема ПППВ в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: оксидативный стресс; полифенолы; перекисное окисление липидов; антиоксиданты; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца

Kubyshkin A.V.¹, Fomochkina I.I.¹, Shramko Y.I.¹, Aliev L.L.¹, Ogai Y.A.², Chernousova I.V.²,
Zaitsev G.P.², Alekhovich A.V.³, Chegodar D.V.¹, Petrenko V.I.¹

PATHOGENETIC CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS WITH NATURAL CONCENTRATES OF POLYPHENOLS

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea

² National Research Institute for Grape and Wine Magarach RAS, Federal Agency of Scientific Organizations, Yalta, Republic of Crimea

³ FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

Abstract. Oxidative stress (OS) is considered the trigger of a number of diseases, first, cardiovascular pathology. Polyphenolic grape processing products (PGPP) are able to provide antioxidant and anti-inflammatory effects. Therefore, the aim of the study was to study the correction of OS hemodynamic manifestations with the help of PGPP. Materials and methods. We have investigated the use of PGPP in hemodynamic complications with the OS (essential arterial hypertension (AHA) and coronary heart disease (CHD)). Results: In the group of patients with CHD, grape polyphenol extract (GPE) led to a decrease of C-reactive protein (CRP) of 42.7% ($p=0.002$) compared with admission. The use of the red table wine (RTW) significantly ($p=0.001$) reduced CRP at 39.2% in the group of patients with coronary artery disease. In the group with AHA, CRP decreased by 43% (both in the application of GPE and RTW). In the group of patients with the appointment of RTW there was a significant decrease in ceruloplasmin (CC) by 39.4% ($p<0.001$), which was 15% ($p>0.05$) less than the comparison group. When using PGPP, there was a significant decrease in the level of TBA-active products (TBA-AP) 22.5% ($p<0.001$). The level of secondary products of peroxidation lipid oxidation (PLO) decreased by 30.3% ($p<0.001$) when using RTW and by 32.3% ($p<0.001$) when using GPE, which is 10.6% and 13.4%, respectively, more effective than in the comparison group. Conclusion. An improved version of taking PPV in the complex of sanatorium-resort treatment of patients with cardiovascular diseases is proposed.

Keywords: oxidative stress; polyphenols; lipid peroxidation; antioxidants; arterial hypertension; coronary heart disease

Список сокращений

АД	- артериальное давление
ВСК	- вино столовое красное
ГБ	- гипертоническая болезнь
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КА	- каталазная активность
КСИ	- кислотостабильные ингибиторы
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПППВ	- полифенольные продукты переработки винограда
САД	- систолическое артериальное давление
СОД	- активность супероксиддисмутазы
СРБ	- С-реактивный белок
СРО	- свободнорадикальное окисление
ТБК-АП	- активные продукты тиобарбитуровой кислоты
ТПА	- трипсиноподобная активность
ЦП	- церулоплазмин
ЭПА	- эластазоподобная активность
ЭПВ	- экстракт полифенолов винограда

Введение

Формирование активных форм кислорода (АФК) является одним из фундаментальных признаков аэробного способа существования. АФК играют роль вторичных мессенджеров, принимая участие в экспрессии ряда генов, ответственных за адаптацию к стрессорным воздействиям. При этом наблюдается активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантных ферментов (АО)[1]. В норме соотношение АФК и АО сбалансировано. Однако, как повышение продукции производных СРО и ПОЛ, так и истощение антиоксидантных защитных механизмов приводит к развитию так называемого «оксидативного стресса» (ОС). В настоящее время оксидативный стресс считается пусковым механизмом целого ряда заболеваний- сердечно-сосудистых, респираторных, заболеваний обмена веществ и нервной системы. Также ОС полагают важным звеном в старении организма, канцерогенезе и механизмах клеточной гибели [2]. Известно, что наблюдается этиопатогенетическое единство целых групп патологических процессов и состояний, которую поддерживают такие два взаимосвязанных механизма как ОС и системное низкоинтенсивное воспаление. В настоящее время всё больший интерес вызывает эффективность специфической и неспецифической антицитокиновой терапии си-

стемного воспалительного ответа и ОС. Лечение и профилактика оксидативного стресса синтетическими медикаментами представляет серьезные трудности ввиду их значительных побочных эффектов, высокой стоимости, неэффективности в некоторых случаях и недостаточной доступности для многих людей во всем мире. В связи с этим, возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции данной медико-социальной проблемы. Последние исследования считают антиоксидантную активность главным механизмом действия продуктов натурального происхождения в лечении и профилактике оксидативного стресса. Большинство исследователей отмечают корреляцию антиоксидантной активности лекарственных растений с содержанием в последних полифенолов. Одним из наиболее экономически важных источников полифенолов является виноград (*Vitis vinifera*). Имеются доказательства, что полифенольные продукты переработки винограда (ПППВ) способны действовать как многоцелевые модуляторы с антиоксидантным и противовоспалительным действием. Поэтому целью данного исследования явилось изучение коррекции проявлений ОС с помощью ПППВ.

Материалы и методы

Нами было проведено клиническое испытание применения ПППВ, после чего были даны практическое обоснование и рекомендации в использовании ПППВ при лечении и профилактике в группах различной степени риска развития гемодинамических осложнений оксидативного стресса. Для исследований было отобрано 259 больных, поступивших на санаторно-курортное лечение в государственное унитарное предприятие Республики Крым «Санаторий «Ай-Петри» из различных регионов материковой части Российской Федерации. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки с последующей рандомизацией и учетом критериев срока санаторно-курортного лечения (не менее 15 дней) и информированного согласия пациента для включения в исследование. Была отобрана группа с гемодинамическими нарушениями (ИБС и ГБ), подтвержденными ранее в лечебных учреждениях. Исследования проводили на основании разработанной и утвержденной «Программы и алгоритма проведения клинических исследований по изучению влияния суммарного комплекса полифенолов, входящих в состав продуктов пере-

работки красного винограда, на функциональное состояние кардио-респираторной системы при санаторно-курортном лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ)». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 11 от 19.05.2016 г.). При поступлении пациенты заполняли опросники (тест на приверженность к употреблению алкогольных напитков и опросник «Функциональное и психологическое состояние»), которые впоследствии были подвергнуты статистическому анализу.

Опросник «Функциональное и психологическое состояние» диагностирует оценку пациентом состояния здоровья, определяет уровень тревоги, объективную сторону качества жизни, которая отражает актуальное соматическое и психологическое состояние пациента, особенности его поведенческой активности, материальное и социальное положение, трудовой и семейный статус и субъективную оценку качества жизни. Клинические параметры включали балльную оценку следующих показателей: самочувствие (плохое – 1, удовлетворительное – 2, хорошее – 3, очень хорошее – 4); степень выраженности жалоб: нет – 0, слабо – 1, умеренно – 2, сильно – 3, резко – 4; подсчет общего количества всех жалоб, и сумма баллов всех жалоб. На основании полученных результатов выделяли следующие группы:

- низкая удовлетворенность качеством жизни: эмоционально неустойчивые, осторожные в социальных контактах, более тревожные, неуверенные в себе, менее восприимчивые к нововведениям пациенты;
- средняя удовлетворенность качеством жизни: сдержанность в социальных контактах, экспрессивность, эмоциональная неустойчивость, но без тревожности, умеренно развитые волевые качества;
- высокая удовлетворенность качеством жизни: высокий уровень коммуникативной компетентности, эмоциональная устойчивость, организованность, высокий уровень стрессоустойчивости, уверенность в себе, тактичность, практическая направленность.

При использовании предлагаемого опросника получаемые с его помощью данные рекомендуются рассматривать в контексте других данных (ре-

зультатов объективных методов и др.).

Тест на приверженность к употреблению алкогольных напитков включает блок вопросов относительно характера употребления алкогольных напитков. Интерпретация результатов теста: при ответах 2-4 на 1 вопрос, «да» на вопрос 5 и «нет» на вопрос 6 – рекомендовано включение пациентов в группы с применением ВСК; при ответах 5-6 на 1 вопрос, «нет» на вопрос 5 и «да» на вопрос 6 – рекомендовано включение пациентов в группы с применением ЭПВ.

В качестве препаратов выбора ампело- и энотерапии методикой было предусмотрено использование следующих продуктов:

- «Вино столовое красное «Здоровье». СТО 00831617-002-2015.ТУ «Напиток винный «Здоровье» ТИ 9171-003-00831617-2015» (ВСК) с содержанием суммарных полифенолов не менее 2,5 мг/мл в дозе 3,6 мл/кг в сутки, разделенной на два приема (обед/ужин) в течение 2 недель; **или**

- «Экстракт полифенолов винограда. СТО 00831617-001-2015.ТУ» (ЭПВ) с содержанием суммарных полифенолов не менее 20 мг/мл, который применяли в дозе 0,45 мл/кг в сутки, разделенной на два приема (обед/ужин) в течение 2 недель

В качестве маркеров повреждения при ОС выступали продукты перекисного окисления липидов и антиоксиданты. Состояние процессов ПОЛ в сыворотке крови оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), уровень которых определяли по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в присутствии ионов Fe³⁺ [3]. Изучение антиоксидантного гомеостаза включало оценку церулоплазмина (ЦП) – основного сывороточного антиоксиданта и супероксиддисмутазы (СОД) – внутриклеточного фермента [4].

Также в крови проводилось определение неспецифических протеиназ – трипсина- (ТПА) и эластазоподобной активности (ЭПА), и их тканевых ингибиторов – кислотостабильных ингибиторов энзиматическими методами [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики, с использованием непараметрического критерия Томпсона и t-критерия Стьюдента (P<0,05).

Результаты исследования

При проведении исследования выявлены сравнимые результаты назначения экстракта полифенолов или «Вина столового красного «Здоровье»

в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. Это выразилось в том, что если в группе ГБ без использования полифенолов, САД снижалось на 14,3% ($p < 0,001$), то в группе ГБ с применением как экстракта полифенолов, так и вина столового красного «Здоровье» уменьшение систолического АД составило 20% ($p < 0,001$). Что касается диастолического артериального давления, то наибольшее влияние на ДАД оказывало применение ЭПВ, способствующее снижению ДАД на 14% ($p < 0,001$).

Анализ результатов исследования показал более высокие значения С-реактивного белка в группе пациентов с ИБС, по сравнению с данными у больных с ГБ. Так, при исследовании показателей всех обследованных ($n=96$) больных с основным диагнозом ИБС уровень СРБ (мг/л) был $1,47 \pm 0,37$; медиана составила 1,47 (0,08; 2,56), что было достоверно на 21,7% выше значений в группе больных гипертонической болезнью. Использование продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов способствовало снижению уровня СРБ у больных. Так, в группе пациентов с ИБС назначение ЭПВ приводило к понижению СРБ к моменту выписки пациентов на 42,7% ($p=0,002$) по сравнению с по-

казателями при поступлении.

Применение ВСК также снижало С-реактивный белок, уровень которого был достоверно ($p=0,001$) на 39,2% ниже исходных значений в группе больных с ИБС. Следует отметить, что в группе сравнения, у больных ишемической болезнью сердца, получавших базовое санаторно-курортное лечение также отмечено некоторое понижение СРБ, однако выявленное уменьшение было статистически недостоверно.

Исследование динамики СРБ в группе больных гипертонической болезнью также продемонстрировало положительные сдвиги от применения ЭПВ и ВСК, причем эффективность этих продуктов переработки винограда действия была сравнимой. Так, использование ЭПВ в течение 14-ти дней достоверно ($p=0,004$) снижало уровень СРБ с $1,88 \pm 0,31$ до $1,06 \pm 0,23$; применение ВСК характеризовалось аналогичной динамикой С-реактивного белка. Эффективность ЭПВ и ВСК была сравнимой и превосходила позитивный эффект от базового санаторно-курортного лечения.

Полученные нами результаты анализа окислительно-антиоксидантного гомеостаза у больных ИБС и ГБ представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1.

Влияние продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов на показатели перекисного окисления липидов у больных ИБС и ГБ в период санаторно-курортного лечения

Показатель			ТБК-АП, нМ*МДА/мл		Диеновые конъюгаты, у.е./мл	
			Значения		Значения	
			начальные	при выписке	начальные	при выписке
ИБС	Группа сравнения n=20	М	194,52	137,56	3,17	2,94
		σ	26,04	25,11	0,32	0,28
	ВСК n=39	М	186,97	134,97	3,02	2,18
		σ	34,82	20,09	0,30	0,27
	ЭПВ n=37	М	185,15	130,91	2,95	2,21
		σ	31,23	26,06	0,28	0,23
ГБ	Группа сравнения n=20	М	178,00	163,07	2,87	2,65
		σ	28,21	32,55	0,27	0,25
	ВСК n=72	М	177,17	168,35	2,95	2,24
		σ	27,03	21,37	0,28	0,22
	ЭПВ n=71	М	184,00	177,18	3,07	2,45
		σ	26,79	22,16	0,29	0,27

Примечание. Количественные значения представлены в формате: $M \pm \sigma$. ЭПВ - экстракт полифенолов винограда, ВСК - вино столовое красное «Здоровье». Достоверность различий (p) приведена в тексте.

Проведенные исследования показали достоверное снижение уровня ТБК-АП на 22,5% ($p < 0,001$) в группе сравнения к моменту завершения лечения, что свидетельствует об эффективности базового санаторно-курортного курса. В группах исследования с применением ПППВ также имело место снижение уровня вторичных продуктов ПОЛ на 30,3% ($p < 0,001$) при использовании ВСК и на 32,3% ($p < 0,001$) при применении ЭПВ, что на 10,6% и 13,4%, соответственно, эффективнее, чем в группе сравнения.

Аналогичное снижение продемонстрировано в содержании первичных продуктов ПОЛ, представленных диеновыми конъюгатами. Если в группах сравнения как у больных ГБ, так и ИБС снижение ДК было не достоверно на уровне 7-8%, то при использовании ПППВ снижение было более выраженным. У больных ГБ оно достигало 20% и 24% ($p < 0,01$) в группах ЭПВ и ВСК соответственно. А в группах больных ИБС содержание ДК уменьшалось на 25% и 28% ($p < 0,001$) соответственно при использовании экстрактов и винного напитка.

Анализ динамики уровня ТБК-активных продуктов в группе сравнения больных с ГБ показал достоверное снижение ТБК-АП на 19,3%

($p < 0,001$). Назначение ВСК в дополнение к базовому курсу санаторно-курортного лечения способствовало более выраженному понижению вторичных продуктов ПОЛ: на 25,1% ($p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечена и при использовании ЭПВ: снижение в данном случае составило 24,2% ($p < 0,001$). Однако, сравнение результатов базового лечения и комплекса основного курса с применением ПППВ не выявило достоверных различий в динамике ТБК-АП.

Исследованиями установлено положительное влияние полифенолов в виде продуктов переработки красного винограда на состояние антиоксидантного потенциала у больных с ишемической болезнью сердца (табл.2). Так, в группе сравнения, у больных ишемической болезнью сердца, получавших базовое санаторно-курортное лечение, на момент выписки имело место понижение ЦП плазмы крови на 12,4% ($p = 0,064$).

Использование ПППВ способствовало выраженному снижению ЦП у больных ИБС в группах исследования. Так, в группе пациентов с назначением ВСК наблюдалось достоверное уменьшение церулоплазмина на 39,4% ($p < 0,001$), к моменту выписки пациентов, что было на 15% ($p > 0,5$)

Таблица 2.

Влияние продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов на некоторые показатели перекисного окисления липидов у больных ИБС и ГБ в период санаторно-курортного лечения

Показатель			КПА, мкМ*л/сек		ЦП, мг/л	
			Значения		Значения	
			начальные	при выписке	начальные	при выписке
ИБС	Группа сравнения n=20	М	194,52	187,56	153,68	158,79
		σ	26,04	25,11	22,38	29,53
	ВСК n=39	М	136,97	154,97	199,07	143,49
		σ	24,82	20,09	21,89	23,59
	ЭПВ n=37	М	185,15	230,91	181,91	139,97
		σ	31,23	26,06	30,54	24,40
ГБ	Группа сравнения n=20	М	178,00	163,07	169,74	149,26
		σ	28,21	22,55	28,12	22,65
	ВСК n=72	М	177,17	198,35	175,38	141,26
		σ	27,03	21,37	35,03	23,19
	ЭПВ n=71	М	154,00	207,18	191,42	148,10
		σ	26,79	22,16	35,88	26,48

Примечание. Количественные значения представлены в формате: М±σ. ЭПВ - экстракт полифенолов винограда, ВСК - вино столовое красное «Здоровье». Достоверность различий (p) приведена в тексте.

меньше показателя группы сравнения. Применение экстракта полифенолов также превосходило влияние базового курса в отношении ЦП, который снижался на 42,1% ($p < 0,001$) и был при этом на 19,9% ($p > 0,25$) ниже значений в группе сравнения.

С другой стороны, при определении каталазы в группе сравнения больных с ИБС к моменту окончания санаторно-курортного лечения отмечалось незначительное снижение показателя. При использовании ВСК наблюдалась тенденция к повышению КПА на 13,1% ($p < 0,05$). А применение ЭПВ приводило к достоверному повышению уровня КПА у больных с ИБС на 24% ($p < 0,01$) по отношению к исследованию до начала исследования.

Анализ уровня активности каталазы у больных с ГБ при сравнении базового курса и лечения на фоне применения ПППВ показал наибольший рост активности фермента на 34,4% ($p < 0,001$) при применении ЭПВ. Применение ВСК характеризовалось увеличением уровня КПА на 24,8% ($p < 0,05$) по сравнению с больными, получавшими базисную терапию. Уровень церулоплазмина плазмы крови у пациентов с гипертонической болезнью достоверно не различался до и после курса санаторно-курортного лечения. Использование продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов, как и базовый санаторно-курортный курс, практически не влияли на динамику ЦП плазмы крови у больных с ГБ.

Обсуждение

Являясь открытой системой, организм человека вынужден адаптироваться к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Общий адаптационный синдром или стресс, как ответ на указанные воздействия, определяется совокупностью признаков и симптомов, проявляющихся на разных структурно-функциональных уровнях организма и имеющих единый механизм патогенеза. В настоящее время есть все основания считать основной причиной возникновения и развития общего адаптационного синдрома образование активных форм кислорода (АФК) [5].

АФК играют роль вторичных мессенджеров, принимают участие в сигнальной трансдукции, в экспрессии ряда генов. Свободные радикалы и АФК участвуют в формировании соответствующего воспалительного и иммунного ответа организма. Под влиянием АФК активируются процессы белкового синтеза, ведущие к образованию апоптических белков, сосудистого эндотелиального фактора роста, сосудистого фактора прони-

цаемости [6]. Имеются сведения, что организмы с высоким уровнем развития ЦНС (человек, млекопитающие) не обладают способностью к синтезу низкомолекулярных редокс-агентов, получая их из среды обитания [7]. Поэтому, ПППВ, по нашему мнению, имеют все показания к применению в качестве антиоксидантного и модулирующего баланс системы «протеолитические ферменты-ингибиторы протеолиза» средства.

Нами был подтвержден достоверный биологический эффект полифеносодержащих продуктов в коррекции проявлений оксидативного стресса

Полученные результаты исследований дают основание положительно оценивать эффективность лечебно-профилактического курса ПППВ, как составной части санаторно-курортного лечения у больных с ГБ и ИБС.

Указанные изменения показателей деятельности сердечно-сосудистой системы возникали вследствие снижения проявлений оксидативного стресса и системного низкоинтенсивного воспаления. Это подтверждалось, прежде всего, динамикой уровней С-реактивного белка в исследуемых группах. Известно, что повышение уровня С-реактивного белка коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со стенокардией и инфарктом миокарда, поэтому определение СРБ (наряду с уровнем холестерина) используется для выделения группы высокого риска развития артериальной гипертензии, атеросклероза [8, 9]. Высокие значения СРБ у наших пациентов при поступлении следует рассматривать, совместно с увеличением количества лейкоцитов и СОЭ, как свидетельства снижения уровня антиоксидантного потенциала и развития системного низкоинтенсивного воспаления.

В группе пациентов с ИБС назначение ЭПВ приводило к понижению СРБ к моменту выписки пациентов на 42,7% ($p = 0,002$) по сравнению с показателями при поступлении. Применение ВСК также снижало С-реактивный белок, уровень которого был достоверно ($p = 0,001$) на 39,2% ниже исходных значений в группе больных с ИБС. В группе с ГБ уровень СРБ снизился на 43% (как при применении ВСК, так и ЭПВ) Применение ПППВ также достоверно снижало уровень общего холестерина на 22% в обеих исследуемых группах. Следует отметить, что использование полифенолов снижало СРБ во всех группах ниже 1,2 мг/л (до уровня низкого риска развития сердечно-сосудистой патологии). Таким образом, назначение

в комплексе санаторно-курортного лечения полифенолов в виде продуктов переработки красного винограда у пациентов с ИБС и ГБ способствовало уменьшению СРБ, что следует рассматривать как подавление субклинического воспаления.

Кроме СРБ, достоверным маркером ОС и кардиоваскулярного риска является уровень церулоплазмينا [10, 11]. В группе пациентов с назначением ВСК наблюдалось достоверное уменьшение церулоплазмينا на 39,4% ($p < 0,001$), к моменту выписки пациентов, что было на 15% ($p > 0,5$) меньше показателя группы сравнения. Применение экстракта полифенолов также превосходило влияние базового курса в отношении ЦП, который снижался на 42,1% ($p < 0,001$) и был при этом на 19,9% ($p > 0,25$) ниже значений в группе сравнения. По-видимому, повышение уровня ЦП свидетельствует о высоком уровне окислительных и воспалительных процессов при ишемической болезни сердца, так как церулоплазмин является белком острой фазы [12]. Полифенолы превосходили положительное влияние от базового санаторно-курортного лечения и способствовали нормализации уровня церулоплазмينا плазмы крови.

В группах исследования с применением ПППВ имело место снижение уровня вторичных продуктов ПОЛ на 30,3% ($p < 0,001$) при использовании ВСК и на 32,3% ($p < 0,001$) при применении ЭПВ, что на 10,6% и 13,4%, соответственно, эффективнее, чем в группе сравнения. Аналогичное снижение продемонстрировано в содержании первичных продуктов ПОЛ, представленных диеновыми конъюгатами. У больных ГБ оно достигало 20% и 24% ($p < 0,01$) в группах ЭПВ и ВСК соответственно. А в группах больных ИБС содержание ДК уменьшалось на 25% и 28% ($p < 0,001$) соответственно при использовании экстрактов и винного напитка. Таким образом, применение ПППВ привело к минимизации перекисного окисления липидов как еще одного негативного эффекта ОС.

Заключение и практические рекомендации

В связи со всем вышеизложенным, нами предлагается усовершенствованный вариант ампело- и энотерапии в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и ГБ), дополненный приемом продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов, разработанный в связи с потребностями врачей, широко использующих санаторно-курортное лечение в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий.

Методика представляет собой использование ампело- и энотерапии у пациентов с ИБС и ГБ в комплексе санаторно-курортного лечения и предлагает использование полифенолсодержащих продуктов переработки винограда при следующих заболеваниях: ИБС, стенокардия I-III функциональных классов, кардиосклероз; гипертоническая болезнь I-II степени, I-III стадии; недостаточность кровообращения I-III функциональных классов; средний, высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Нами предлагается оптимальный подход к выбору препарата с высоким содержанием полифенолов на основании определения психосоматических характеристик пациента, выполненного квалифицированными врачами учреждений санаторно-курортного профиля путем заполнения опросников (тест на приверженность к употреблению алкогольных напитков и опросник "Функциональное и психологическое состояние").

Также предлагается выполнить объективные, функциональные и лабораторные исследования, на основании результатов которых определяли функциональный класс стенокардии и недостаточности кровообращения, степень и стадию артериальной гипертензии, стратификацию факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и уровень антиоксидантного статуса по концентрации церулоплазмينا плазмы крови (по методу Ревина) и степень напряженности острофазового ответа – по концентрации С-реактивного протеина (иммунотурбидиметрическим методом). Концентрация СРБ меньше 1 мг/л указывает на низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, 1-3 мг/л – средний риск, больше 3 мг/л – высокий риск сосудистых осложнений у практически здоровых лиц и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Церулоплазмин также характеризует уровень антиокислительного статуса у пациентов с ССЗ. Референсные значения: 200-400 мг/дл. [13]. Тест на определение работоспособности PWC170 проводится по методике В.Н. Литвинова и соавт. [14] Испытуемому предлагается пройти расстояние 600 м за как можно более короткий промежуток времени (не бегом). Значения PWC170 вычисляются по формуле: $PWC170 \text{ (кгм/мин)} = A + K/t$, где t – время прохождения дистанции, A и K – расчетные коэффициенты ($A = -9,56$; $K = 3516,54$).

По результатам теста к группе работоспособных относятся мужчины с результатом теста 900

кгм/мин и выше, а женщин с показаниями 750 кгм/мин и выше.

К группе с умеренным ограничением работоспособности относятся мужчины с результатом теста 600-899 кгм/мин и женщины с показанием теста 515-749 кгм/мин.

К группе со значительным ограничением работоспособности относятся мужчины с результатом теста 306-599 кгм/мин и женщины с показаниями 306-514 кгм/мин.

В регистрационный лист заносятся данные о больном в соответствии с практическими задачами, стоящими перед врачом: развёрнутый клинический диагноз и ведущий синдром, наличие недостаточности кровообращения с определением функционального класса, наличие/отсутствие противопоказаний, степень приверженности пациента к употреблению алкогольных напитков, данные лабораторных и инструментальных методов обследования и др. Врачу предлагается выбрать в каждой графе таблицы наиболее подходящие для пациента утверждения и в соответствии с результатом определить препарат для проведения ампело- и энотерапии.

Литература

1. Олейник С.А., Козеренко А.Л. Окислительный стресс при гипоксических состояниях: обзор научной литературы. Вісник проблем біології і медицини. 2010; 1:15-21.
2. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G. et al Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical Interventions in Aging. 2018;13: 757-772.
3. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. Укр. біохім. журн. 2008;1: 89-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710032#>
4. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека. Лаб. дело. 1983; 10: 30-33.
5. Котельников А. И., Богданов Г. Н., Мищенко Д. В., Котельникова Р. А., Варфоломеев В. Н., Богатыренко Т. Н., Штолько В. Н. Оксидативный стресс в патогенезе общего адаптационного синдрома при импульсных динамических воздействиях. Альманах клинической медицины. 2008;17(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksidativnyy-stress-v-patogeneze-obschego-adaptatsionnogo-sindroma-pri-impulsnyh-dinamicheskikh-vozddeystviyah> (дата обращения: 03.08.2018)

6. Фархутдинов Р. Р. Свободнорадикальное окисление: мифы и реальность (избранные лекции). Медицинский вестник Башкортостана. 2006;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svobodnoradikalnoe-okislenie-mify-i-realnost-izbrannye-lektsii> (дата обращения: 03.08.2018)

7. Romero-Canelón I, Sadler P. J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redoxmodulation. Inorg. Chem. 2013; 52(21): 12276-12291. <https://doi.org/10.1021/ic400835n>

8. Boekholdt S.M., Kastelein J.J.C-reactive protein and cardiovascular risk: more fuel to the fire. Lancet. 2010; 375(9709):95-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62098-5)

9. Ridker Paul M., Kastelein John J.P., Genest Jacques, Koenig Wolfgang. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care. European Heart Journal. 2013; 34(17): 1258-1261. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht022>

10. Hammadah M, Fan Y, Wu Y, et al. Prognostic Value of Elevated Serum Ceruloplasmin Levels in Patients with Heart Failure. J Card Fail. 2014; 20(12):946-952. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.08.001>

11. MedhaRajappa, Ravichandra Tagirasa, Hanumanthappa Nandeesh, Abdoul Hamide, Indhumathi Sundar, Palghat Hariharan Ananthanarayanan, A. Vengattaraman, Durgadevi Thiyagarajan, K.T. Harichandrakumar. Synergy of iron, high sensitivity C-reactive protein and ceruloplasmin with oxidative stress in non-diabetic normo-tensive South Indian obese men. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2013;7(4): 214-217. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2013.10.014>

12. Fox Paul L, Barsanjit Mazumder, Ehrenwald Eduardo, Chinmay K Mukhopadhyay. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. Free Radical Biology and Medicine. 2000;28(12): 1735-1744. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00231-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00231-8)

13. Ващенко В.И., Ващенко Т.И. Церулоплазмин-от метаболита до лекарственного средства. Психофармакология и биологическая наркология. 2006; 6 (3):1254-1269

14. Литвинов В.Н., Чуб Л.Д., Зенцева Ю.Ю. Характеристика некоторых современных методов количественного определения и оценки уровня здоровья. В кн. Матер. Всеукр. научн.-метод. конф. Донецк;2000:53-56..

Контакты авторов:

Шрамко Ю.И.

e-mail: julianashramko@rambler.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 608:355-721

*Алехнович А.В., Фокин Ю.Н., Есипов А.А.***СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ВОЕННЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ***ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область.*

Аннотация. На базе 3 Центрального военного клинического госпиталя им А.А. Вишневого в мае 2019г. прошло рабочее совещание: «Проблемные вопросы и перспективы развития аддитивных (3D) технологий в многопрофильном ведомственном стационаре». В его работе приняли участие представители из ведущих военных и гражданских лечебных, а также научных учреждений, компании, Ассоциации специалистов РФ по 3D-печати в медицине. На совещании был обобщен и систематизирован опыт, накопленный специалистами в области аддитивных технологий в медицине, определены основные пути дальнейшего развития данного направления в военно-медицинских организациях.

Ключевые слова: аддитивные технологии, 3D-печать, моделирование, принтинг.

*Alekhnovich A.V., Fokin Yu.N., Esipov A.A.***STATUS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF ADDITIVE TECHNOLOGIES IN MILITARY MEDICAL INSTITUTIONS***FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.*

Abstract. On the basis of 3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky in May 2019, a workshop was held: "Problematic issues and prospects for the development of additive (3D) technologies in a multi-departmental hospital." It was attended by representatives of the leading military and civil medical, as well as scientific institutions, companies, Associations of specialists of the Russian Federation on 3D-printing in medicine. The meeting summarized and systematized the experience gained by experts in the field of additive technologies in medicine, identified the main ways of further development of this direction in military medical organizations.

Keywords: additive technologies, 3D-printing, modeling, printing.

В Красногорске на базе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России 15 мая 2019г. состоялось рабочее совещание «Проблемные вопросы и перспективы развития аддитивных (3D) технологий в многопрофильном ведомственном стационаре». Аддитивные технологии (additive- англ. прибавлять) – создание трехмерных объектов любой формы на основе цифровой компьютерной модели на 3D принтере методом послойного нанесения материала. Таким способом, начиная с 1983г., изготавливаются изделия из пластика, титана и биологических материалов. На сегодняшний день в мире имеется опыт печати на 3D биопринтере сердца, щитовидной железы, мочевого пузыря, кожи, хрящей.

С приветственным словом к участникам совещания обратился заместитель начальника госпиталя им. А.А. Вишневого по научной и исследовательской работе профессор А.В. Алехнович, который ак-

центировал внимание на актуальности темы для военной медицины и необходимости принятия комплекса организационных мер по поступательному развитию данного перспективного направления в лечебных и образовательных учреждениях Минобороны России.





Историю становления и развития 3D печати за рубежом и нашей стране изложил хирург КДЦ госпиталя член Ассоциации специалистов по 3D печати в медицине профессор Ю.Н. Фокин. Он подчеркнул, что необходимо различать медицинский принтинг - т.е. моделирование и распечатка на 3D принтере изделий для клинического или учебного процессов в медицине, а также биопринтинг - создание органов животных и человека (биологические конструкты) на клеточной основе. Из мировой практики приведены примеры использования 3D печати в эксперименте и клинике.

Начальник кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ВМед А им. С.М. Кирова доцент полковник медицинской службы И.С. Железняк представил опыт применения аддитивных технологий в военных лечебных учреждениях, а также результаты деятельности по данному направлению лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий военного инновационного технополиса «Эра» (г. Анапа). Подчеркнуто, что широкому применению аддитивных технологий в медицинских организациях, помимо юридических, этических и технологических вопросов мешает недостаточная осведомленность врачей о возможностях 3D печати.

Для широкого внедрения этих технологий в клиническую практику на базе ВМедА им С М Кирова, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, ЦВКГ им. А.А. Вишневого, ЦВКГ им. П.В. Мандрыка созданы рабочие группы. С целью централизации и координации их деятельности 28.03.2019г. в ВИТ «Эра» проведены учебно-методические сборы.

В настоящее время в клиниках Вмед А, главном и центральных госпиталях аддитивные технологии внедрены в образовательный процесс, а также в клиническую практику, как один из этапов предоперационного планирования и интраоперационного

использования 3D продукции по профилям - кардиохирургия, травматология, челюстно-лицевая хирургия, нейрохирургия, абдоминальная хирургия, ВПХ. Представлен для обсуждения проект методических рекомендаций по трехмерному моделированию и печати в военно-медицинских организациях.

Врач травматолог-ортопед центра травматологии госпиталя им А.А. Вишневого Шушания Б.А. поделился опытом применения 3D технологий в клинике, в частности при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. В ФГБУ 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого к настоящему времени с применением 3D технологий прооперировано 10 больных. Определено главное показание к таким операциям - массивный остеолитический и большой дефект костной ткани вокруг импланта, требующий индивидуально подбора и изготовления эндопротеза. Показаны также клинические примеры преимущества 3D виртуального планирования и создания операционных шаблонов (гайдов) при корригирующих остеотомиях коленного сустава. Один из главных выводов доклада - необходимость оперативного решения вопроса о включении аддитивных технологий в разряд высокотехнологичных операций.



В выступлениях представителей фирм и компаний, занимающихся данной проблемой, приведены возможности отечественного программного обеспечения 3D планирования в травматологии и ортопедии, контрактного производства серийных и индивидуальных титановых эндопротезов и имплантов, применение термоформируемых ортезов в травматологии и неврологии, представлены образцы медицинских изделий, распечатанных на 3D-принтере.

На рабочем совещании был обобщен и систематизирован опыт, накопленный специалистами военно-медицинских организаций Московского региона, выработаны аргументированные предложения

по разработке стандартных операционных процедур (СОП) и методических указаний применения 3D печати в военной медицине.



Итоги рабочего совещания подвел начальник 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого генерал-майор медицинской службы А.В. Есипов, который в своем выступлении обратил особое внимание участников совещания на тот факт, что аддитивные технологии

внедрены в работу госпиталя и показали высокую эффективность при планировании и проведении высокотехнологичных операций. Перспективным направлением развития аддитивных технологий является биопринтинг, который позволит в ближайшем будущем, вероятно, разрешить ряд вопросов в области трансплантологии и создания искусственных органов.

В работе совещания приняли участие более 30 специалистов в области аддитивных технологий и медицинских организаций разной ведомственной принадлежности.

Контакты авторов:

Алехнович А.В.

e-mail: Zhospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



1 9 0 0 5

>