



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

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА наука и практика

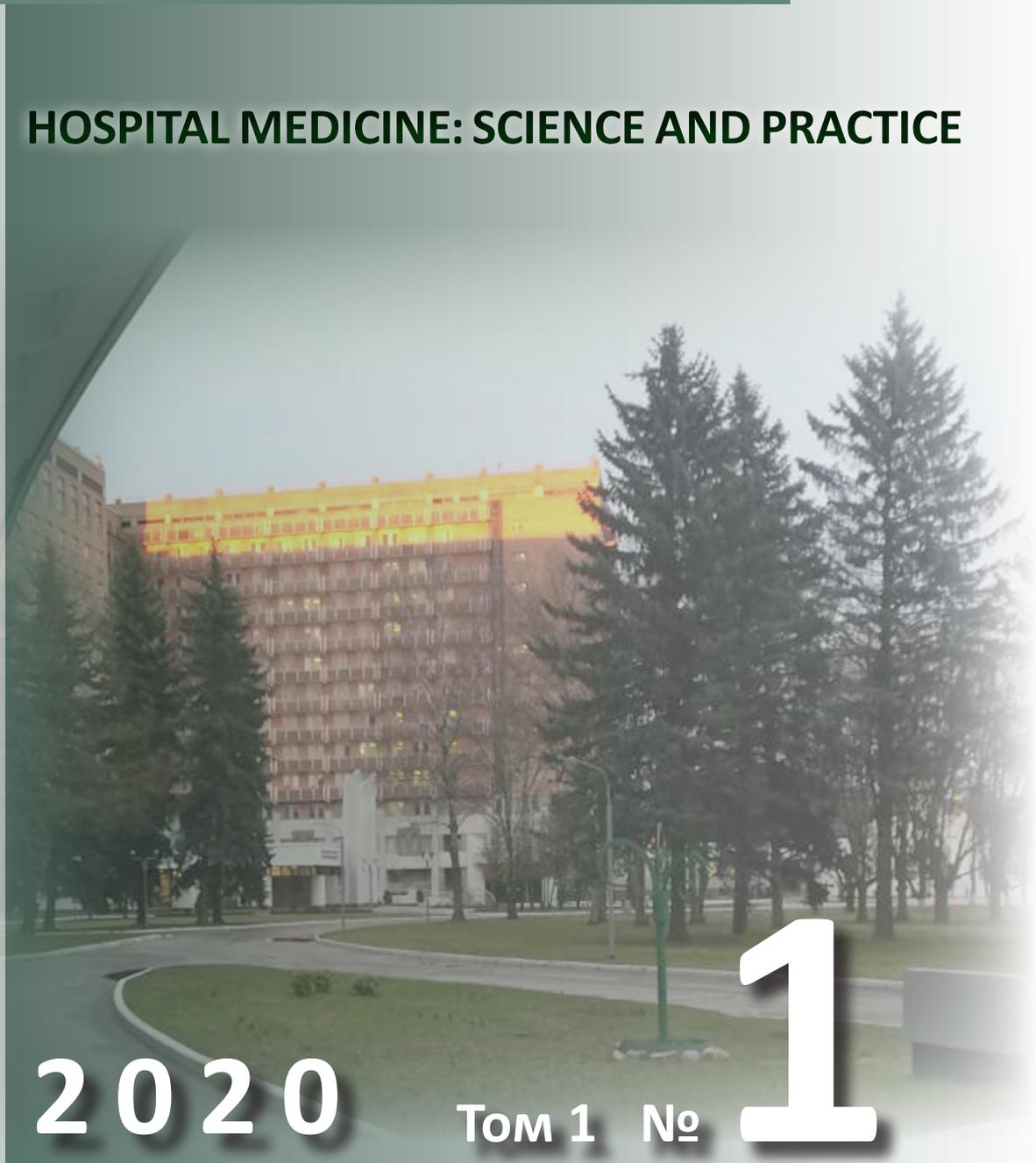
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

2020

Том 1 №

1





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.

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 • №1 • 2020

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.м.н. Антонов Г.И., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Дмитращенко А.А.,
к.м.н. Долгих Р.Н., к.м.н. Зенин Р.В., д.м.н. Игонин В.А.,
д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Корниенко А.Н., д.м.н. Кочетов А.Г.,
д.м.н. Крашутский В.Н., д.м.н. Лищук А.Н., д.м.н. Немытин Ю.В.,
д.м.н. Ойроткинова О.Ш., д.м.н. Павлов А.И., д.м.н. Пырьев А.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., д.м.н. Хышов В.Б.,
д.м.н. Шаратов Г.Н., к.м.н. Шкловский Б.Л., д.м.н. Яменсков В.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Белякин С.А., д.м.н. Гладких В.Д., д.м.н. Гребенюк А.Н.,
акад. РАН Каприн А.Д., д.м.н. Косачев И.Д. д.м.н. Костин А.А.,
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Иштван Такач, 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.

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 PRAKTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every three months

Founded in 2018

Vol. 1 • №1 • 2020

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

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Antonov G.I., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., Cand.Sc. Dolgikh R.N., Cand.Sc. Zenin R.V., MD, PhD, DSc Igonin V.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kornienko A.N., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.N., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Nemytin Yu.V., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Pavlov A.I., MD, PhD, DSc Pyroev A.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 Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., Cand.Sc. Shklovsky B.L., MD, PhD, DSc Iamenskov V.V.

EDITORIAL COUNCIL:

MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Gladkikh V.D., MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., acad. RAS, MD, PhD, DSc Kaprin A.D., MD, PhD, DSc Kosachev I.D., MD, PhD, DSc Kostin A.A., MD, PhD, DSc Kohan E.P., MD, PhD, DSc Takacs Istvan, 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

Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМНЫХ ВОПРОСОВ (Обзор)5
Найденов А.А., Пахмутова Ю.А., Бельский И.И. ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ СДЕЛАТЬ УЖЕ ПОЧТИ НИЧЕГО НЕВОЗМОЖНО? (опыт успешного лечения пациентки с огнестрельным ранением живота, осложненным нарушением мезентериального кровообращения начального отдела тощей кишки)9
Тарасенко Г.Н., Кукушкина С.В., Тарасенко Ю.Г. ДЕРМАТОСКОПИЯ: МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА13
Кошкарёв М.А., Иволгин А.Ф., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е. ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА17
Золтан Тош, Томас Кардос, Ренато Ковач, Габор Картос, Фрузина Нейджи, Эстер Препост, Золт Барта, Иштван Такач, Ласло Майджорос СРАВНЕНИЕ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ МИКАФУНГИНА ПРОТИВ ШЕСТИ ВИДОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ БРЮШНОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ RPMI-1640, 10 И 30%24
Пинчук О.В., Образцов А.В., Яменсков В.В., Иванов А.В. ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПУНКЦИЙ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ ДЛЯ РЕНТГЕНКОНТРАСТНОЙ АНГИОГРАФИИ И ИНТЕРВЕНЦИИ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)32
Шамес А.Б., Белякин С.А., Безносик Ж.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО И ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН36
Есипов А.В., Иванов А.В., Пинчук О.В., Образцов А.В. СТЕНТИРОВАНИЕ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ40
Дора Кормос, Иштван Такач ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКИХ44
Карандин В.И., Царев М.И., Нагаев Р.М., Хлобыстов В.А. ДЕТОКСИКАЦИЯ ЛИМФЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ48
ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»58

CONTENT

<i>Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V.</i> COVID-19: FIRST EXPERIENCE IN PROVIDING MEDICAL CARE AND POSSIBLE SOLUTIONS TO PROBLEMS (review)5
<i>Naidenov A.A., Pakhmutova Yu.A., Belsky I.I.</i> WHAT TO DO IF ALREADY MAKING ANYTHING IMPOSSIBLE? (Our experience of successfully treating a patient with a gunshot wound to the abdomen complicated by impaired mesenteric circulation of the initial jejunum)9
<i>Tarasenko G.N., Kukushkina S.V., Tarasenko Y.G.</i> DERMATOSCOPY: A METHOD OF NON-INVASIVE DIAGNOSIS IN THE PRACTICE OF A DERMATOLOGIST13
<i>Koshkarev M.A., Ivolgin A.F., Litvinenko I.V., Dyskin D.E.</i> POSSIBILITIES OF TREATMENT OF SEVERE MOTOR DISORDERS WITH THE FIRST ESTABLISHED DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEAS17
<i>Zoltán Tóth, Tamás Kardos, Renátó Kovács, Gábor Kardos, Fruzsina Nagy, Eszter Prépost, Zsolt Barta, István Takacs, László Majoros</i> COMPARISON OF THE FUNGICIDAL ACTIVITY OF MICAFUNGIN AGAINST SIX SPECIES OF CANDIDA ISOLATED FROM THE ABDOMINAL AND PLEURAL CAVITIES IN BLOOD SERUM RPMI-1640, 10 AND 30%24
<i>Pinchuk O.V., Obrascov A.V., Iamenskov V.V., Ivanov A.V.</i> COMPLICATIONS AFTER FEMORAL ARTERY PUNCTURE FOR RADIOPAQUE ANGIOGRAPHY AND INTERVENTION (DIAGNOSIS AND TREATMENT)32
<i>Shames A.B., Belyakin S.A., Beznosick G.A.</i> COMPARATIVE EFFICACY OF CONSERVATIVE AND INTERVENTIONAL TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN WOMEN36
<i>Esipov A.V., Ivanov A.V., Ptinchuk O.V., Obratsov A.V.</i> LOWER LIMB VEIN STENTING FOR POST-THROMBOTIC SYNDROME40
<i>Dora Kormos, Istvan Takacs</i> THE STUDY OF MOLECULAR MARKERS IN PULMONARY ADENOCARCINOMA44
<i>Karandin V.I., Tsarev M.I., Nagaev R.M., Khlobystov V.A.</i> DETOXICATION OF LYMPH IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS48
FUNDAMENTAL REQUIREMENTS FOR ARTICLES FOR PUBLICATION IN THE JOURNAL «HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE»58

УДК 578.834.1:355.257.5

Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В.

COVID-19: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМНЫХ ВОПРОСОВ (ОБЗОР)

ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России

Аннотация. С целью повышения качества и эффективности организации медицинской помощи при новой коронавирусной инфекции COVID-19 проанализированы официальные данные и нормативно-методические документы федеральных ведомств Российской Федерации, Всемирной организации здравоохранения и др. Показаны существенные различия инфекционной заболеваемости COVID-19 населения в разных странах – в 52,2 раза, госпитальной летальности – в 7,4 раза, обеспеченностью больничными койками – в 5,4 раза. Показано отсутствие лекарственных средств с доказанной эффективностью в лечении COVID-19. Перспективными направлениями решения проблемных вопросов является увеличение количества государственных и муниципальных специализированных инфекционных стационаров, изменение программ дополнительного профессионального образования специалистов клинического профиля, формирование единого федерального реестра специалистов с высшим и средним профессиональным медицинским образованием.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, организация медицинской помощи, пандемия.

Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V.

COVID-19: FIRST EXPERIENCE IN PROVIDING MEDICAL CARE AND POSSIBLE SOLUTIONS TO PROBLEMS (REVIEW)

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

Abstract. In order to improve the quality and effectiveness of medical care for new covid-19 coronavirus infection, we analyzed official data and regulatory and methodological documents of Federal agencies of the Russian Federation, the world health organization, and others. Significant differences in the infectious incidence of COVID-19 of the population in different countries – 52.2 times, hospital mortality – 7.4 times, and availability of hospital beds – 5.4 times are shown. The absence of drugs with proven efficacy in the treatment of COVID-19 is shown. Promising areas for solving these problems are increasing the number of state and municipal specialized infectious diseases hospitals, changing the programs for additional professional education of clinical specialists, and forming a unified Federal register of specialists with higher and secondary professional medical education.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, the health care organization, pandemic.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 была объявлена генеральным директором Всемирной организации здравоохранения Тедросом А. Гебрейесусом 11 марта 2020 года [1]. Эпидемический рост заболеваемости был впервые официально зафиксирован в Китайской Народной Республике 22 декабря 2019 года, и в начале 2020 года быстро распространился по странам Европейского союза, Соединенным Штатам Америки, Великобритании, странам Юго-Восточной Азии и др. В России первые случаи COVID-19 были зарегистрированы 31 января 2020 года [2,3].

Исторический опыт наглядно демонстрирует реальную опасность эпидемий для жизни и здоровья каждого человека, а также социально-экономическо-

го развития государств. Известно, что во время пандемии чумы в 14 веке погибли около 25 млн. человек, от натуральной оспы в 17 веке – более 60 млн. человек. Пандемия гриппа в 1918-1920 годах, которым могло переболеть 550 млн. человек, унесла от 20 до 50 млн. жизней. По разным оценкам летальность ориентировочно могла составить в разных государствах от 1,3% до 7,2% численности населения и до 9,1% от числа заболевших [4].

По состоянию на 24 апреля 2020 года новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в мире инфицировано 2 716 917 человек ($0,389^0/_{00}$). В США заражение подтверждено у 886 709 граждан ($2,749^0/_{00}$), в Италии – 189 976 случаев ($3,130^0/_{00}$), Китае – 82 804 случая ($0,060^0/_{00}$), в Японии 12368 ($0,098^0/_{00}$), в

России – 62 773 (0,425⁰/₀₀) [2,3,5,6]. Следовательно, заболеваемость на 1000 населения между отдельными странами различается до 52,2 раза.

Среди пациентов, выбывших с определенным исходом, летальность, по состоянию на 24 апреля 2020 г., составила по г. Москве 10,6%, в Российской Федерации – 9,9%, в Китайской Народной Республике – 5,7%, в Японии – 18,0%, в США – 36,9%, в Италии – 30,7%, в Германии – 5,0%, в Мире – 20,4% [2,5,6]. Между минимальным и максимальным показателем летальности в разных странах различия составляют 7,4 раза, что может быть связано, как с особенностями работы системы оказания медицинской помощи, так и характером, и сроками развития эпидемии в разных странах.

Указанные обстоятельства, включая весьма существенные различия количества инфицированных и летальности, обосновывают необходимость внимательного изучения нового эпидемического процесса и использования наиболее эффективных механизмов медицинской защиты населения с учетом национального и международного опыта.

Эпидемический процесс, как совокупность непрерывно следующих друг за другом случаев инфекционных болезней, развивается типично, согласно впервые описанным Л.В. Громашевским в 1941 году законам и имеет основные звенья и стадии [7,8]. В любом эпидемическом процессе имеется три звена – источник инфекции, механизм передачи и восприимчивость человека (или популяции) и четыре стадии – межэпидемическая, когда имеется угроза распространения заболевания и регистрируются отдельные случаи болезни, предэпидемическая – растет количество заражений, имеются случаи завоза болезни из других регионов, эпидемического распространения – резкий рост числа заражений, но возможно установить источник инфекции, и эпидемия (пандемия) – количество зараженных не позволяет установить источник инфекции [7,8].

Очевидно, что сегодня мы находимся в стадии эпидемического процесса, когда источник инфекции установить невозможно, и работа системы здравоохранения должна быть в первую очередь направлена на блокирование процессов передачи COVID-19, снижение восприимчивости человека к заболеванию, а также повышению эффективности лечебных мероприятий в каждом конкретном случае. Ликвидация любого звена эпидемического процесса приведет к невозможности дальнейшего распространения инфекции.

Представляется, что существенные различия между странами по количеству зараженных

COVID-19 и её исходам определяются во многом системой организации оказания медицинской помощи и уровнем развития медицинских технологий.

Обращает на себя внимание факт того, что наименьшее количество инфицированных COVID-19 и неблагоприятных исходов регистрируется в странах Юго-Восточной Азии с высоким уровнем дисциплины и социальной ответственности населения, которая сложилась в этих странах исторически вследствие культурологических и исторических особенностей развития общества. Кроме того, в этих странах имеется относительно развитая система здравоохранения, которая имеет санитарно-эпидемиологические подразделения, а также достаточное количество коек и обеспечена медицинским персоналом.

В частности, в Японии ориентировочное количество больничных коек на 1000 населения составляет 13,5, в Южной Корее – 12,5, в Китае – 6,2. Для сравнения, аналогичный показатель в Италии составляет 3,5, в Великобритании, Канаде, США – от 2,5 до 2,8. В Германии и России находится в интервале от 8 до 9 [1,9,10].

В государствах Европейского Союза, где доминирует страховая система и приоритет отдан развитию конкуренции между частными клиниками за счет развития высоких медицинских технологий в малокоежных узкопрофилизованных медицинских учреждениях, в случае со «взрывным» ростом количества инфицированных пациентов катастрофически не хватает мощностей коечного фонда, количества медицинского персонала, запасов медицинского имущества и оборудования. Такая ситуация сопровождается наиболее высокими показателями летальности больных в медицинских организациях. Отсутствие эффективной санитарно-эпидемиологической службы в государствах с преимущественно частной системой здравоохранения привело к наиболее высоким показателям инфицирования населения.

Необходимо отметить, что новый исторический опыт оказания медицинской помощи в условиях пандемического распространения COVID-19 поставил перед системой здравоохранения всех государств мира задачи, которые ранее в краткосрочной исторической ретроспективе не решались. Ежедневно в многочисленных научных публикациях появляются новые данные о возможных механизмах действия возбудителя болезни, механизмах его передачи, жизнеспособности в окружающей среде, чувствительности к воздействию факторов окружающей среды и лекарственным препаратами, скорости мутации, происхождении [1,5,6,10].

Данные обстоятельства не позволяют органам управления системой здравоохранения разных стран выработать на начальном этапе развития нового эпидемического процесса эффективную научно обоснованную базу нормативной документации по организации и проведению профилактики и лечения болезни.

В частности, оперативно проведенный анализ результатов 3016 клинических исследований эффективности лекарственных препаратов, которые применяются для профилактики и лечения COVID-19 и размещены в международных базах данных, показал, что для оказания медицинской помощи в разных странах используются противовирусные препараты (ремдесивир, лопинавир и ритонавир, осельтамивир, рибавирин, фавипиравир, умифеновир и др.), противомаларийные препараты (гидроксихлорохин, хлорохин), рекомбинантные человеческие интерфероны (-альфа, -бета), моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб), кортикостероиды (метилпреднизолон, гидроксикортизон), вакцины (БЦЖ и другие на стадии клинических испытаний). Показано, что в настоящее время не существует препаратов с достаточной доказательной базой эффективности при COVID-19, а результаты отдельных исследований носят противоречивый характер. Предполагается, что методы лечения COVID-19 и фармакотерапия с доказанной эффективностью будут разработаны позже [1,11].

До настоящего времени отсутствуют надежные данные по характеру осложнений при COVID-19, что имеет важное значение для ранней профилактики и прогнозирования исхода болезни, медико-социальной экспертизы, социально-экономическим последствиям. В разных источниках имеются сведения о развитии у 20% инфицированных COVID-19 ранних осложнений: пневмонии, ОРДС, сепсиса, инфекционно-токсического шока, поражении эндотелия, миокардита, энцефалита, гастроэнтерита, нефрита [1,5,10,12]. Достоверных сведений о развитии поздних осложнений в доступных источниках обнаружить не удалось.

Таким образом, анализ доступных публикаций и источников, а также собственный опыт оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 демонстрирует высокую эффективность и приоритет развития сети коечного фонда государственных и муниципальных медицинских организаций, которые способны эффективно работать в условиях массового поступления пациентов. Это в наибольшей мере соответствует интересам национальной безопасности страны.

Важнейшим фактором успеха по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции являются мероприятия по блокированию механизмов передачи инфекции и уменьшению восприимчивости населения к патогену [7,8]. В этой связи очевидна необходимость увеличения сил и средств структурных подразделений научно-исследовательских и медицинских организаций, которые отвечают за мониторинг биологических угроз, эпидемиологию и дезинфекционное дело, а также оказание медицинской помощи населению на региональном и муниципальном уровне.

Практика организации оказания специализированной медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами протекания COVID-19 показала, что имеющейся и используемой в условиях повседневной жизнедеятельности емкости инфекционных коек стационаров недостаточно для удовлетворения потребностей в госпитализации пациентов с высококонтагиозной инфекцией на пике развития эпидемии. Возникающий в короткие сроки значительный приток вышеуказанных контингентов приводил к быстрой перегрузке инфекционных стационаров и необходимости перепрофилирования для их подмены стационаров другого профиля. Вместе с тем, в последних не всегда удаётся создать необходимые условия для соблюдения требований к оказанию помощи инфекционным больным. Это обстоятельство вызвало необходимость строительства в рекордно короткие сроки новых стационаров, отвечающих необходимым требованиям по размещению и оказанию медицинской помощи инфекционным больным (КНР, РФ). Выбранный в Российской Федерации путь по построению быстровозводимых, и в то же время капитальных строений, в виде многофункциональных медицинских центров, представляется оптимальным выходом из создавшейся ситуации. При этом, наряду с решением текущих проблем, в последующем эти центры могут быть использованы для решения задач, возникающих в любой нестандартной, и тем более в чрезвычайной ситуации иного характера. Создание таких центров на базе военных госпиталей и медицинских организаций всероссийской службы медицины катастроф является дальновидным решением, поскольку создает возможность использования персонала этих ведомств, как наиболее подготовленного к действиям в ситуациях, отличающихся от условий повседневной деятельности.

В перспективе, представляется целесообразным создание сети таких центров по всей стране, что позволит обеспечить возможность ответа на

любую чрезвычайную ситуацию, которая сопровождается возникновением массовых механических или ожоговых травм, эпидемий или вспышку инфекционной заболеваемости.

Следует отметить, что такие многофункциональные центры следует возводить при крупных многопрофильных стационарах, имеющих возможность оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь. В период повседневной деятельности этих учреждений палатные помещения могут быть использованы для размещения иногородних пациентов, ожидающих проведения высокотехнологичных вмешательств и находящихся в послеоперационном периоде перед выпиской. Кроме того, фонд, предназначенный для размещения персонала, может быть использован как служебное жилье для медицинских работников дефицитных специальностей, которые привлекаются для работы из других регионов в связи с дефицитом кадровых ресурсов, как правило, испытываемого крупными медицинскими организациями.

Важнейшим мероприятием является подготовка кадров, способных профессионально действовать в этих ситуациях. Необходим пересмотр образовательных программ в системе высшего и дополнительного профессионального образования с обязательным углубленным изучением специалистами клинического профиля вопросов интенсивной терапии при критических состояниях, инфекционных болезней, гигиены, эпидемиологии и дезинфекционного дела.

При планировании работы системы здравоохранения в условиях эпидемии, крайне важно предусмотреть возможность оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи населению при других болезнях путем организации дистанционных форм консультаций врачами разных специальностей и сохранения медицинских организаций, предназначенных для оказания экстренной и плановой медицинской помощи при неинфекционных болезнях.

На базе крупных медицинских организаций, с учетом их специализации, целесообразно организовать постоянные штатные выездные бригады врачей-специалистов для оказания медицинской помощи по высококостребованным направлениям – кардиология, неврология, нейрохирургия, кардиохирургия, травматология, неотложная хирургия, эндокринология, инфекционные болезни, эпидемиология, дезинфекция и др.

Важно обеспечить возможность быстрого формирования 2-3 кратного кадрового резерва медицинского персонала и вспомогательных служб в

случае невозможности выполнения ими своих обязанностей по различным причинам. Проблемный вопрос может быть решён путем ускорения работ по формированию единого федерального реестра медицинских специалистов с высшим и средним медицинским образованием, с учетом места их работы, специальности и постоянного проживания.

Литература

1. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Дата обращения: 24.04.2020
2. <https://coronavirus-monitor.info/> Дата обращения: 24.04.2020
3. <https://news.mail.ru/story/incident/coronavirus/> Дата обращения: 24.04.2020
4. Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2006). 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Diseases*, 12(1), 15-22. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1201.050979>
5. <https://covid19.rosminzdrav.ru/> доступ 24.04.2020
6. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14327 Дата обращения: 24.04.2020
7. Громашевский, Л.В. Общая эпидемиология, 1941
8. Покровский В.И. Прикладные и естественно-научные классификации инфекционных и паразитарных болезней человека / *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2008, №6.с.5-9
9. <https://countrymeters.info/en>. Дата обращения: 24.04.2020
10. <https://www.loc.gov/> Дата обращения: 24.04.2020
11. Омельковский, В.В. Систематический обзор актуальных научных сведений о применении лекарственных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19/В.В. Омельковский, А.А. Антонов, Т.П. Безденежных, Г.Р. Хачатрян//*Медицинские технологии. Оценка и выбор*.2020;(1):DOI:10.31556/2219-0678.2020.39.1.1.008-018
12. Nicholas J. Beeching, Tom E. Fletcher, Robert Fowler. Complications / *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. — *BMJ Best Practice*// <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/complications>. Дата обращения: 24.04.2020.

Контакты авторов:

Алехнович А.В.

e-mail: vmnauka@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-08:616-001.45:615.099.06:616-005

Найденов А.А., Пахмутова Ю.А., Бельский И.И.

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ СДЕЛАТЬ УЖЕ ПОЧТИ НИЧЕГО НЕВОЗМОЖНО? (ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМ РАНЕНИЕМ ЖИВОТА, ОСЛОЖНЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НАЧАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОЩЕЙ КИШКИ)

СПБ ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Представлен опыт успешного лечения огнестрельного ранения начального отдела тощей кишки, осложненного нарушением мезентериального кровообращения и перитонитом. Описаны этапы выполнения реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств. Применение не стандартных оперативных приемов в рамках тактики «damage control» позволило сохранить жизнь и здоровье пациента.

Ключевые слова: огнестрельное ранение живота, тактика «damage control», резекция тощей кишки.

Naidenov A.A., Pakhmutova Yu.A., Belsky I.I.

WHAT TO DO IF ALREADY MAKING ANYTHING IMPOSSIBLE? (OUR EXPERIENCE OF SUCCESSFULLY TREATING A PATIENT WITH A GUNSHOT WOUND TO THE ABDOMEN COMPLICATED BY IMPAIRED MESENTERIC CIRCULATION OF THE INITIAL JEJUNUM)

St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 26"

Abstract. The experience of successful treatment of a gunshot wound of the initial jejunum complicated by impaired mesenteric circulation and peritonitis is presented. The stages of performing reconstructive surgery are described. The use of non-standard operational techniques within the framework of "damage control" tactics allowed to save the patient's life and health.

Keywords: abdominal gunshot wound, damage control tactics, jejunum resection

Огнестрельные ранения тонкой кишки в современных условиях на первый взгляд не представляют больших сложностей для хирургов, занимающихся «хирургией повреждений». Алисова П.Г. и Самохвалов И.М. (2018г.) приводят данные о частоте повреждений тонкой кишки и летальности при огнестрельных ранениях живота в ВОВ и локальных конфликтах последних десятилетий: повреждения 12 перстной кишки отмечались от 0,4% (ВОВ) до 6,6% (Арабо-Израильская война 1973 г.), тонкой кишки – от 6,5% (война в Корее) до 60% (по данным хирургических центров США). По данным самих авторов (Афганистан, конфликты в Чечне) ранения 12 перстной кишки отмечались у 2,5-4,3% раненых в живот при летальности 58,2%, ранения тонкой кишки – у 41,5-46% при летальности от 22,5 до 45,7%. Ранения начального отдела тощей кишки в области дуоденоюнального перехода встречаются крайне редко (2,8% всех ранений тонкой кишки) при 100% летальности.

Любой практикующий хирург невольно задается вопросом: «что делать?», столкнувшись с ситуацией, при которой вынужден резецировать начальный участок тощей кишки в месте дуоденоюнального перехода, особенно в условиях перитонита или загрязнения брюшной полости кишечным содержимым. Наложение гастроэнтероанастомоза в данной ситуации выручить хирурга не может, так как нужно что-то делать с пересеченной кишкой в зоне дуоденоюнального перехода: вывести стому технически невозможно, а наложить дуоденоюнаноанастомоз конец в конец в условиях перитонита рискованно, с учетом ретроперитонеального расположения 12-перстной кишки.

С похожей ситуацией мы столкнулись в 2017 году, когда только применение не стандартных оперативных приемов в рамках тактики «damage control» позволило сохранить жизнь и здоровье молодой пациентке. Этот случай был продемонстрирован нами на Хирургическом обществе Пирогова в 2018 году.

Пациентка В., 37 лет была доставлена в противошоковую операционную бригадой СМП через 2 часа после ранения с диагнозом направления: «Слепое проникающее огнестрельное ранение живота из травматического оружия, травматический шок II ст». Входная рана располагалась выше пупка на 5,0-6,0 см и левее срединной линии на 2,0-3,0 см, раневой канал проходил спереди назад, проникая в брюшную полость.



Рис. 1. входное отверстие огнестрельной раны

Через 13 минут после поступления под эндотрахеальным наркозом выполнена лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости обнаружено до 3500,0 мл крови во всех отделах, выявлено повреждение брыжейки тощей кишки непосредственно у связки Трейца протяженностью до 15,0 см, отрыв трёх ветвей верхней брыжеечной артерии калибром до 1 мм, кровоснабжающих начальный отдел тощей кишки. Краевые дефекты верхней брыжеечной артерии в месте отрыва ушиты атрауматической нитью без нарушения проходимости основного ствола. Непосредственно у места впадения в верхнюю брыжеечную вену был лигирован поврежденный приток диаметром 3 мм. Дефект брыжейки тощей кишки, границами которого являлась 1-я сосудистая аркада, не ушивался. Учитывая большой объем кровопотери, нестабильность гемодинамических показателей, отсутствие четких макроскопических признаков ишемии стенки тощей кишки в бассейне поврежденных сосудов, принято решение об использовании тактики «damage control».

Операция выполнялась в ночное время, дежурной службой с привлечением сосудистых хирургов. На следующие сутки после восполнения кровопотери и стабилизации состояния раненой была выполнена программированная релапаротомия – тощая кишка признана жизнеспособной (Рис 4).

На третьи сутки после ранения отмечено нарастание пареза кишечника, вздутие живота. Выполнена повторная релапаротомия, в брюшной полости имелось около 300 мл серозно-геморрагического выпота. Во время операции обнаружен тромбоз 1-й ветви верхней брыжеечной артерии с развитием некроза начального участка тощей кишки (в 2,0 см от дуоденоюнального перехода) протяженностью 60,0 см (Рис 5).



Рис. 2. дефект брыжейки тощей кишки (первая операция)

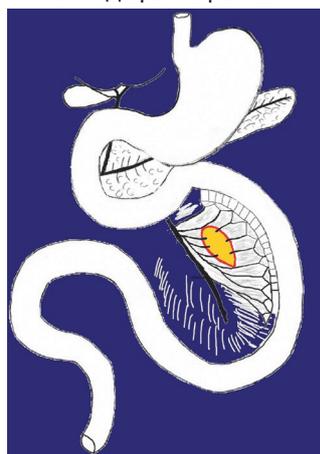


Рис. 3. схема ранения брыжейки тощей кишки



Рис. 4. вид начального отдела тощей кишки на следующие сутки во время программированной релапаротомии



Рис. 5. посттравматический сегментарный мезентериальный тромбоз с некрозом начального отдела тощей кишки
Выполнена резекция некротизированного участка тощей кишки, после чего осталось около 1 см стенки тощей кишки от связки Трейца (Рис 6).

Учитывая высокий риск развития несостоятельности анастомоза «конец в конец» в условиях перитонита и технические трудности в его выполнении непосредственно у связки Трейца, мы приняли не стандартную оперативную тактику.



Рис. 6. место отсечения начального отдела тощей кишки у связки Трейтца

Двенадцатиперстная кишка была заглушена двухрядным швом в области дуоденоюнального перехода. После резекции некротизированного участка оставалось около 2 метров тонкой кишки. Её начальный конец было решено не заглушать, а вывести в левом мезогастринии в виде «проксимальной» концевой еюностомы. Отступив на 25 см от еюностомы мы наложили дуоденоеюноанастомоз «бок в бок» двухрядными узловыми швами между нижнегоризонтальным отделом ДПК и тощей кишкой (Рис. 7-8). Через еюностому дистальнее анастомоза был заведен мягкий зонд для декомпрессии и энтерального питания. Была также наложена холецистостома, 12-перстная кишка была дренирована через назогастральный зонд. Ситуацию осложнял тот факт, что нижнегоризонтальная ветвь 12-перстной кишки располагается ретроперитонеально, поэтому рекомендуется при наложении анастомоза с этим участком использовать лежащую поверх нее брыжейку мезоколон.



Рис. 7. дуоденоеюноанастомоз «бок в бок»

В нашей ситуации мы не могли использовать данный прием из-за разрушения мезоколон при первичной операции по поводу ранения. Возможно, что этот факт сказался на последующем клиническом течении послеоперационного периода.

На шестые сутки послеоперационного периода развилась клиника послеоперационного перитонита. При релапаротомии выявлен некроз задней стенки заглушенной культи двенадцатиперстной кишки и перфорация острой язвы тощей кишки в 1 см от анастомоза, межпетельные абсцессы в нижнем этаже брюшной полости.

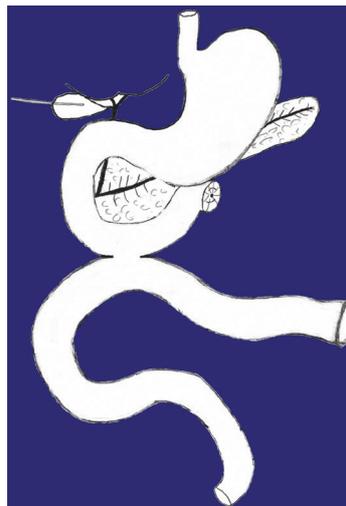


Рис. 8. схема операции

Произведена реконструкция передней стенки анастомоза с иссечением острой язвы (Рис. 9), создание дуоденостомы «на протяжении» в левом подреберье (Рис. 10).



Рис. 9. реконструкция передней стенки анастомоза

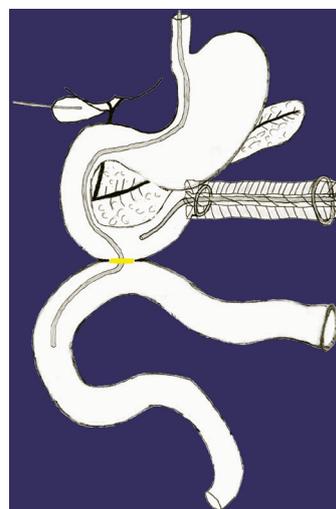


Рис. 10. схема операции реконструкции дуоденоеюнального анастомоза с дуоденостомой «на протяжении»

Для укрепления восстановленной передней стенки анастомоза мы применили дополнительную ее герметизацию пластинкой тахокомба. Дуоденостома была сформирована следующим образом. Через культю дистального отдела 12-перстной кишки к дуоденоеюнальному анастомозу была заведена дренажная трубка диаметром просвета 1 см и тремя боковыми отверстиями. Трубка фиксирована к культе кисетным викриловым швом и отграничена от брюшной полости 4-я марлевыми

тампонами, выведенными с трубкой через отдельный разрез в левом подреберье несколько выше еюностомы и кпереди от толстой кишки.

Состояние пациентки было стабильным, проводилось лечение перитонита, полное парентеральное питание, дуоденостома функционировала. На 6-е сутки после третьей операции выполнено рентгенконтрастное исследование через зонд, заведенный за анастомоз (Рис. 11). Затеков водорастворимого контраста в брюшную полость не выявлено.



Рис. 11. рентгенконтрастное исследование на 6-е сутки

Несмотря на отсутствие рентгенологических данных за несостоятельность анастомоза, учитывая нарастание лейкоцитоза со сдвигом до юных форм, было принято решение выполнить санационную релапаротомию «по требованию». Однако при релапаротомии признаков несостоятельности стомы и анастомоза выявлено не было, перитонит разрешился, в верхнем этаже брюшной полости выраженный спаечный процесс. Через сутки начато зондовое питание. Течение послеоперационного периода осложнилось левосторонней нозокомиальной пневмонией. Через неделю после 4-й операции были удалены тампоны и дренаж из дуоденостомы. Для предотвращения раздражения кожи вокруг дуоденостомы в нее ежедневно вводился поролоновый обтюратор в течение 8 дней (Рис. 12).



Рис. 12. еюно- и дуоденостома

Пациентка выписана на 51 сутки с функционирующими дуодено- и еюностомами. Через три месяца, в плановом порядке, второй этап оперативного лечения – закрытие еюностомы. Дуоденостома закрылась самостоятельно (Рис. 13).



Рис. 13. перед закрытием стомы

В последующем пациентка была нами прооперирована в плановом порядке по поводу послеоперационной грыжи. В настоящее время работает, занимается физическим трудом. Таким образом, применение не стандартных решений в не стандартной экстренной ситуации позволило сохранить жизнь и восстановить трудоспособность молодой пациентке (Рис. 14).



Рис. 14. вид пациентки перед устранением послеоперационной грыжи

Литература

1. Алисов П.Г. и соавт. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение в современных условиях/П.Г. Алисов, И.М. Самохвалов.СПб, 2018.- 320 с.
2. Есипов А.В и соавт. Проблемы организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации / А.В. Есипов, В.В. Абушинов// Госпитальная медицина: наука и практика, 2018., № 1., С.3-11.
3. Овденко А.Г. и соавт. Лечение больных с политравмой и посттравматическим сепсисом в городском многопрофильном стационаре/А.Г. Овденко, А.А. Найденов. 2019. СПб.85с.

Контакты авторов:

Найденов А.А.

e-mail: al_naydenov@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.5-076:616.5

Тарасенко Г.Н.^{1,2}, Кукушкина С.В.³, Тарасенко Ю.Г.³

ДЕРМАТОСКОПИЯ: МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА

¹ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область²Кафедра дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Россия, г. Москва, Россия³КДЦ МЕДСИ на Красной Пресне

Аннотация. В статье авторы представили возможности дерматоскопии в практике дерматолога. Описаны современные представления о методике и ее использовании. Приведены клинические и дерматоскопические собственные наблюдения при отдельных нозологических формах.

Ключевые слова: дерматоскопия, неинвазивная диагностика, возможности диагностики.

Tarasenko G.N.^{1,2}, Kukushkina S.V.³, Tarasenko Y.G.³

DERMATOSCOPY: A METHOD OF NON-INVASIVE DIAGNOSIS IN THE PRACTICE OF A DERMATOLOGIST

¹FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.²The department dermatology and cosmetology of the Russian medical academy of continuous vocational training. Russia, Moscow, Russia³KDTS MEDSI on Red Presne

Abstract. The article presents the possibilities of dermoscopy in the practice of a dermatologist. The modern ideas about the technique and its use are described. Clinical and dermatoscopic observations are presented for individual nosological forms.

Keywords: dermoscopy, non-invasive diagnostics, diagnostic capabilities.

В последние годы все шире в медицине, и в дерматологии в частности, внедряются в практику неинвазивные диагностические методы, достоинство которых – безболезненность и безопасность. Одним из таких методов, является дерматоскопия. Дерматоскопия – методика оптического исследования кожи, которую все чаще используют дерматологи во всем мире. Это неинвазивный метод диагностики *in vivo*, который изучает не только поверхность кожных образований, но и позволяет заглядывать глубже, расширяя возможности стандартной визуальной диагностики. Наибольшее частое применение она находит в диагностике опухолей кожи как доброкачественных, так и злокачественных, и рассматривает образования кожи под увеличением, таким образом, что становятся видны пигментация, строение эпидермиса и сосочковый слой дермы [1]. Согласно индексу цитируемости, на протяжении последних 15 лет дерматоскопия становится все более популярным методом [2].

Если говорить об истории метода, то первое ис-

пользование микроскопа для изучения каких-либо структур кожи можно считать началом дерматоскопии. Поверхностная микроскопия была внедрена известным дерматологом G. Unna в 1893 г., который отметил феномен отражения света верхними слоями эпидермиса и предложил использовать разные жидкости для повышения его прозрачности. Изучая туберкулез кожи и красный плоский лишай с помощью предметного стекла и иммерсионного масла, G. Unna предложил термин «диаскопия» [3].

Современное развитие дерматоскопии заключается, в совершенствовании технологий визуализации, применении цифровых технологий для получения, хранения и анализа получаемых изображений с одной стороны, и с другой – в расширении возможностей применения этих технологий. Однако существуют некоторые разногласия в терминологии. Например, в 1991 г. R. Friedman и соавт. применили термин «дермоскопия» к методам обследования, использующим современные переносные устройства [4]. Термин «дермоскопия», ука-

зывающий на использование устройства – дерматоскопа, получил широкое распространение в США и Европе. Вместе с тем, говоря о терминологии, следует рассмотреть заметку известного американского патогистолога-дерматолога В. Аскермана, который в 2006 году обратил внимание авторов публикаций на неполное соответствие распространенного понятия «дерматоскопия» правилам терминологии, согласно которым корень «дермо-» не годится для образования слов, произведенных от греческих *derma* (кожа) и *dermatos* (кожный). Использование корня «дермато-» как обозначающего понятия, имеющие отношение к коже будет правильным говорить о «дерматологии», а не «дермологии» [5].

В настоящее время развитие дерматоскопии заключается, с одной стороны, в совершенствовании технологий визуализации, применении цифровых технологий для получения, хранения и анализа получаемых изображений, а с другой – в расширении возможностей применения этих технологий. Наряду с ручными иммерсионными монокулярными дерматоскопами используются устройства с поляризацией и сложными источниками излучения в разных частях спектра, также производимые серийно. Новые модели появляются практически ежегодно, причем начинают доминировать сложные компьютеризированные системы. Цифровая дерматоскопия, обеспечиваемая либо совмещением дерматоскопов и цифровых фото- и видеокамер, либо непосредственным видеозахватом в компьютер, что позволяет не только сохранять визуальную диагностическую информацию (например, для сравнения в динамике или отсроченной экспертной оценки), но и обрабатывать ее с помощью сложных аналитических систем, искусственных нейронных сетей – искусственного интеллекта (ИИ) и банков данных изображений.

Дерматоскопия находит применение в ряде медицинских специальностей (дерматологии, онкологии, ревматологии и др.). В дерматологии все большее применяют в диагностике опухолей кожи, а также ряде других дерматозов.

Мы применяем дерматоскопы, которые позволяют стандартизировать изображение объекта исследования, используя различные увеличения, сохранить его фотографию и создать архив (Heine mini 3000, Heine DELTA 20, FotoFinder).

Приводим несколько клинических и дерматоскопических примеров из нашей практики.

Пример № 1. Папилломатозный смешанный невус.



Рис. 1. Больной Ж. 1979 г.р. Папилломатозное образование, насыщенно красной окраски, размерами до 1 см в диаметре. Аналогичное образование меньших размеров имеется рядом в 4 см от основного. Диагноз: Папилломатозный смешанный невус.

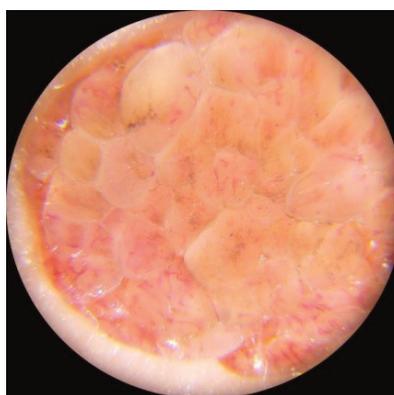


Рис. 2. Дерматоскопически – границы четкие, встречаются единичные роговые пробки, милиум-подобные кисты и сосуды в виде запятых

Пример № 2. Узловая пигментная базалиома



Рис. 3. Больная Ш. 1943 г.р. Узловое пигментированное образование височной области справа. Диагноз: Узловая пигментная базалиома. Меланома.

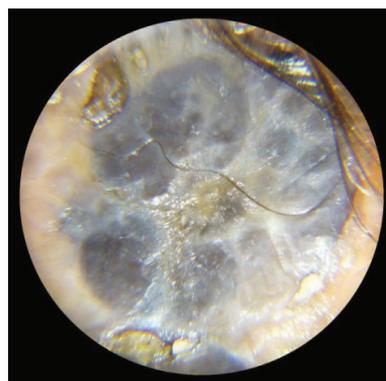


Рис. 4. Дерматоскопически – сине-серые яйцевидные гнезда. В данном случае для правильной интерпретации дерматоскопической картины была проведена биопсия кожи. Гистология подтвердила диагноз – узловая пигментная базалиома.

Пример № 3. Себорейная кератома, акантотического типа.



Рис. 5. Больная А. 1954 г.р. Доброкачественное эпителиальное образование на коже правой заушной области. Субъективно легкий зуд кожи. Диагноз: Себорейная кератома, акантотического типа.

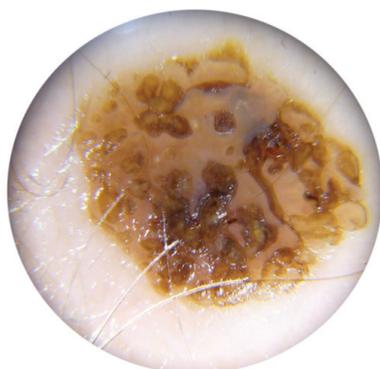


Рис. 6. Дерматоскопически – образование коричневой окраски, просматриваются милиумподобные кисты с комедоноподобными отверстиями

Пример № 4. Голубой невус.



Рис. 7. Больной С. 73 лет, осмотрен дерматологом, в связи с жалобами на наличие темного образования правой щеки, которое начало увеличиваться в последние годы

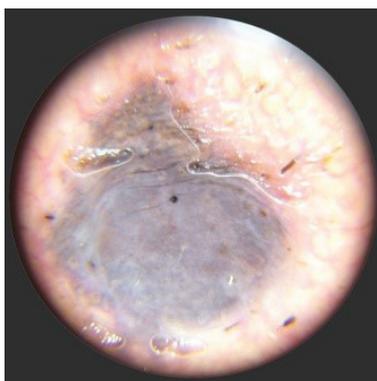


Рис. 8. Дерматоскопически – образование выглядит в виде очерченной, гомогенной, сине-серой пигментации, в верхней части которой незначительные участки фиброза. Симптомы характерные для других заболеваний (пигментная сетка, точки, гранулы, сосуды и др.) отсутствуют.

В своей практике мы также используем цифровую дерматоскопию. Для этой цели используем FotoFinder – один из новейших аппаратов для дерматоскопии в мире. Он позволяет врачу максимально точно определить характер различных образований на коже (пигментные пятна различного происхождения, невусы, новообразования и т.д.). Также можно провести картирование тела (BodyScan), т.е. составить так называемую «карту родинок». Преимущества этого метода является в наблюдении за большим количеством невусов, в максимальной точности диагностики, наблюдении в динамике, выявлении новых образований, полной объективности и универсальности. Методика проведения заключается в следующем:

- Пациент снимает одежду до нижнего белья, убирает волосы с лица и встает на коврик со специальной разметкой напротив аппарата.
- Затем пациент занимает различные стандартные позы, например: ноги на ширине плеч, развести руки в разные стороны; встать в профиль; повернуться спиной и показать поочередно стопы ног и т.д. Всего таких позиций от 20.
- Аппарат делает серию снимков. На снимках все образования нумеруются, а затем делается микроизображение.
- Врач проводит анализ вызывающих сомнения образований по различным параметрам: расчёт размера, периметра, диаметра, края, оси симметрии и структуры, а также оценка новообразований на основе стандартных правил ABCD и т.д.
- Полученные результаты помогают следить за возможными изменениями и вовремя предотвратить развитие болезни.
- Эти данные сохраняются, чтобы вести пациента в динамике. Врач может получить детальную информацию о каждом невусе/образовании на теле пациента за любое предыдущее исследование.

Для оценки и анализа образований в аппарате FotoFinder используется программа искусственного интеллекта (ИИ) Moleanalyzer pro, которая позволяет дерматологу в постановке диагноза, однако не заменяет разум врача. ИИ позволяет оценить образование и даёт заключение каким является анализируемое образование (доброкачественным, подозрительным или злокачественным).

Пример № 5. Пациентка Б., 1979 года рождения обратилась в клинику Медси на Красной Пресне с целью обследования на наличие атипичных и злокачественных пигментных образований. Проведено картирование всего кожного покрова на аппарате FotoFinder. Частичные результаты представлены на фото (рис. 9-12).

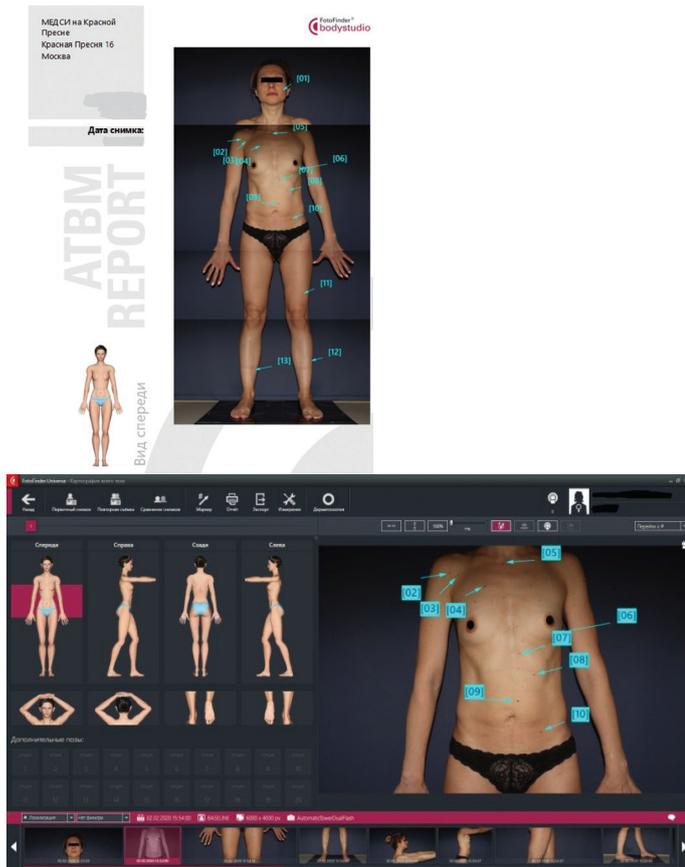


Рис. 9, 10. Картирование тела

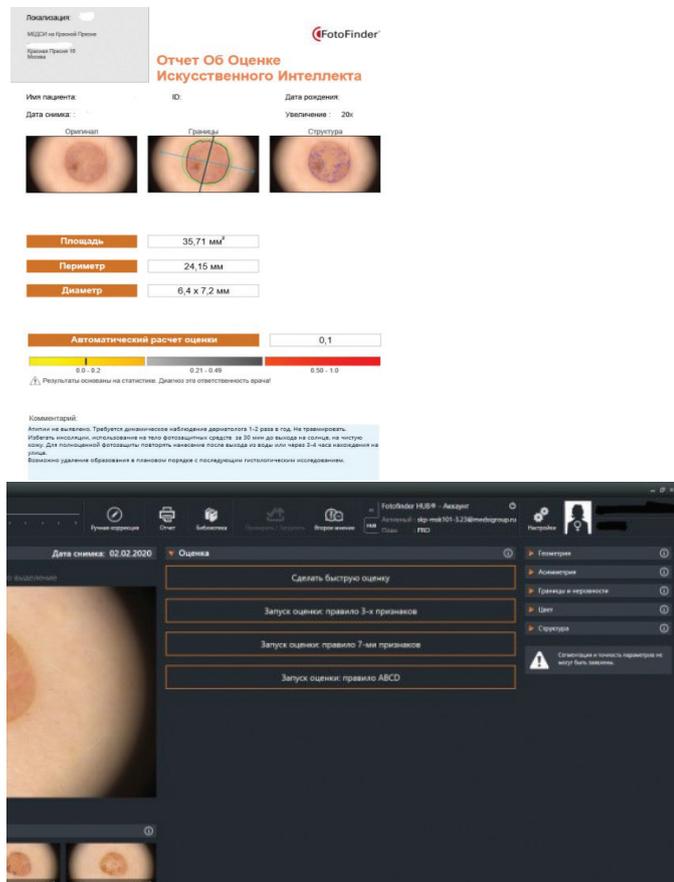


Рис. 11, 12. Цифровая дерматоскопия и оценка ИИ доброкачественного папилломатозного невуса

При цифровой дерматоскопии отдельного образования на теле и оценки с помощью ИИ выявлен доброкачественный папилломатозный невус. Однако при осмотре другого образования (Рис. 13) удалось выявить злокачественное образование и предположить диагноз «меланома». В связи с чем, пациентка срочно была направлена на консультацию к онкологу.

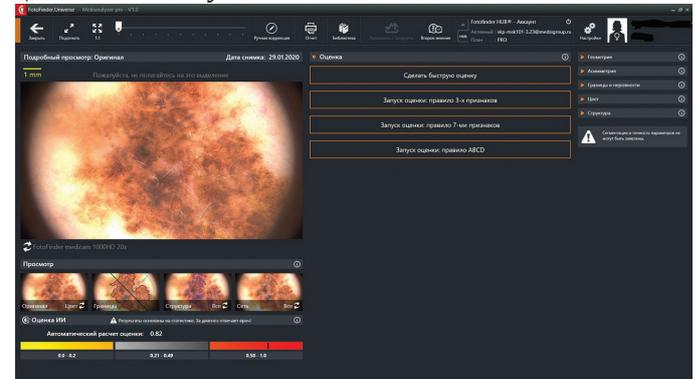


Рис. 13. Цифровая дерматоскопия и оценка ИИ меланомы

Таким образом, дерматоскопия является незаменимым неинвазивным методом для врача дерматолога, который помогает диагностировать как доброкачественные, так и злокачественные новообразования кожи на раннем этапе диагностики.

Литература

1. Дерматоскопия / Р. Джор, Х.П. Сойер, Дж. Ардженциано и др.; пер. с англ. под ред. Л.В. Демидова.- М.: ООО «Рид Элсивер», 2010.- 244 с.: ил.
2. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Потекаева.- М.: МДВ, 2010 – 144 с.: илл.
3. Unna P. Der Diaskopie der Hautkrankheiten. Berl Clin Wochenschr 1893; 42: 1016—1021.
4. Friedman R.J., Rigel D.S., Silverman M.K. et al. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 1991; 41: 4: 201-226.
5. Ackerman A.B. Dermatoscopy, not dermoscopy! J Am Acad Dermatol 2006; 55: 4: 728..

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.
e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.8-08:616.858

*Кошкарёв М.А.¹, Иволгин А.Ф.², Литвиненко И.В.³, Дыскин Д.Е.³***ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**¹ ООО «НИКОЛЬ-ПЛЮС», Санкт-Петербург, Россия² ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область³ ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Развитие постуральных нарушений при болезни Паркинсона является неизбежным в прогрессирующем течении заболевания. При поздней диагностике таких нарушений и отсутствии адекватной медикаментозной терапии, у пациентов развиваются расстройства стояния и ходьбы, приковывающие их к инвалидной коляске или постели. Наличие коморбидной патологии может «увести» врачей-специалистов амбулаторного звена от главного заболевания, приводящего к двигательным нарушениям, что также отсрочит назначение адекватной терапии. В настоящей статье приведён клинический пример впервые установленного диагноза смешанной формы болезни Паркинсона, 4 стадии по Хён и Яру у пациента со смешанной дисциркуляторной энцефалопатией и сахарным диабетом 2 типа, осложнённым полиневропатией. Показана высокая клиническая эффективность впервые подобранной комбинированной терапии препаратами леводопы и амантадина на поздней стадии болезни Паркинсона с тяжёлыми двигательными нарушениями на фоне актуальной коморбидной патологии. Исключена ведущая роль диабетической полиневропатии в тяжёлом двигательном нарушении у нашего пациента. По данным обзора литературы, предложена клиническая диагностика в качестве основного метода дифференциальной диагностики синдрома паркинсонизма, показаны современные возможности МРТ головного мозга (оценка соотношения объёма среднего мозга/моста) в таком диагностическом поиске, установлена взаимоотношающаяся связь дисциркуляторной энцефалопатии, сахарного диабета 2 стадии и поздних стадий болезни Паркинсона и спрогнозирована лечебная тактика курации пациента на поздних стадиях болезни Паркинсона с установленной нами коморбидной патологией.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, постуральные нарушения, нарушения ходьбы, коморбидная патология, полиневропатия, препараты леводопы, амантадин.

*Koshkarev M.A.¹, Ivolgin A.F.², Litvinenko I.V.³, Dyskin D.E.³***POSSIBILITIES OF TREATMENT OF SEVERE MOTOR DISORDERS WITH THE FIRST ESTABLISHED DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEAS**¹ LLC «NICOLE-PLUS», Saint-Petersburg, Russia² FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.³ Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. The development of postural disorders in Parkinson's disease is inevitable in the progressive course of the disease. With late diagnosis of such disorders and the lack of adequate medication, patients develop disorders of standing and walking, chaining them to a wheelchair or bed. The presence of comorbid pathology can «lead» outpatient doctors away from the main disease that leads to motor disorders, which will also delay the appointment of adequate therapy. This article presents a clinical example of the first established diagnosis of mixed form of Parkinson's disease, stage 4 by Hen and Yar in a patient with mixed dyscirculatory encephalopathy and type 2 diabetes mellitus complicated by polyneuropathy. The high clinical effectiveness of the first selected combination therapy with levodopa and amantadine at the late stage of Parkinson's disease with severe motor disorders against the background of current comorbid pathology is shown. The leading role of diabetic polyneuropathy in severe motor disorders in our patient is excluded. According to the literature review, proposed clinical diagnosis as the primary method of differential diagnosis of the syndrome of parkinsonism, illustrates the modern possibilities of MRI of the brain (the ratio of the volume of the midbrain/bridge) in such a diagnostic finding, set mutually burdensome communication dyscirculatory encephalopathy, diabetes 2 stages and late stages of Parkinson's disease and prognosis, treatment supervision of the patient in the later stages of Parkinson's disease with the established us of comorbid pathology.

Keywords: Parkinson's disease, postural disorders, walking disorders, comorbid pathology, polyneuropathy, levodopa drugs, amantadine.

Введение. Одной из причин инвалидизации при очаговых поражениях центральной нервной системы (ЦНС) являются двигательные нарушения [1]. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное преимущественным поражением дофаминергической системы мозга, проявляющееся сочетанием гипокинезии с мышечной ригидностью, дрожанием, постуральной неустойчивостью, нарушениями ходьбы и присоединением на поздних стадиях психических нарушений и прогрессирующей вегетативной недостаточности [2, 3]. Частота заболевания по данным различных авторов колеблется – 60-140 случаев на 100 000 населения, увеличивается с возрастом. Первые признаки развиваются обычно в 55-60 лет. Распространенность заболевания высокая, около 1% людей в возрасте 60 лет, 3-10% – в возрасте 70-80 лет. Мужчины заболевают чаще женщин в 1,6-1,8 раза [2]. Известно, что в основе патогенеза БП лежит накопление и агрегация белка альфа-синуклеина и образование особых внутриклеточных включений (телец Леви) в нейронах чёрной субстанции, базальных ганглиях, ядрах блуждающего нерва и обонятельных луковицах, стволе головного мозга [3, 4, 5, 6]. Предполагается, что альфа-синуклеин распространяется по прионно-подобному механизму от кишечника ретроградно в ЦНС по волокнам блуждающего нерва. [7]. Немоторные симптомы (нарушение перистальтики кишечника, гипосмия, депрессия, тревога, нарушения сна), связанные с повреждением стволовых структур и вегетативной нервной системы, возникают на ранних стадиях БП. Современные исследования показывают, что первые морфологические изменения происходят в периферической вегетативной нервной системе (симпатические нейроны, иннервирующие сердце и сосуды, парасимпатические волокна тонкой кишки и поджелудочной железы) [8, 9]. Двигательные нарушения развиваются при вовлечении в нейродегенеративный процесс чёрной субстанции [5].

Несмотря на активное внедрение в неврологию современных технологий, основу диагностики паркинсонизма составляет клиническая оценка характерных симптомов [2]. К клиническим критериям диагностики БП относятся: наличие бради-, гипокинезии и как минимум одного из следующих симптомов: ригидность, тремор покоя, постуральные нарушения; стойкий положительный эффект леводопы; асимметричный дебют заболевания (стадия гемипаркинсонизма); прогрессирующее течение;

отсутствие в анамнезе возможных этиологических факторов вторичного паркинсонизма (прием нейролептиков, достоверно перенесенный энцефалит, острые нарушения мозгового кровообращения, повторные или тяжелые черепно-мозговые травмы и др.); отсутствие отчетливой мозжечковой и/или пирамидной симптоматики, надъядерного паралича зрения, окулогирных кризов (на всех стадиях заболевания); отсутствие грубых постуральных расстройств, грубой прогрессирующей вегетативной недостаточности, грубой деменции в дебюте заболевания [2, 3, 10, 11]. В тоже время, вегетативная недостаточность является обязательным компонентом БП и отмечается уже на ранних стадиях заболевания (запоры, симпатическая кардиальная денервация, повышенное слюноотделение, избыточная потливость и пр.) с последующим прогрессированием, значительно снижая качество жизни и ухудшая повседневную активность пациентов. Тяжесть вегетативных расстройств при БП прямо пропорциональна выраженности двигательных нарушений и стадии заболевания, а также она выше при правостороннем дебюте заболевания с гипокинезией или ригидностью [12].

Синдром нарушения ходьбы при БП является одним из наиболее значимых двигательных нарушений, выраженность которого в значительной степени определяет тяжесть состояния больного и качество его жизни. Нарушение ходьбы является самостоятельным кардинальным признаком паркинсонизма, имеющим свои патогенетические механизмы развития и требующим специфического подхода в лечении. Нарушения ходьбы на поздних стадиях БП часто связаны с расстройством высшего уровня, интегративным нарушением двигательного контроля. Они обусловлены поражением лобных долей и их связей. Считается, что ни один из противопаркинсонических препаратов не имеет достоверного влияния на постуральную неустойчивость поздних стадий БП [13].

Для БП характерно нарастание регуляторных когнитивных нарушений в процессе развития болезни, которые являются следствием поражения лобных долей, затем височно-теменных отделов и ассоциативных зон затылочных долей [14, 15, 16] и обусловлены как дофамин-, так и холинэргическим дефицитом [13].

Для ранней инструментально-лабораторной диагностики БП в настоящее время могут применяться ДАТ-скан, ПЭТ, транскраниальная сонография, МРТ, сцинтиграфия миокарда, оптическая

когерентная томография, стабилметрия, исследование биомаркеров (альфа-синуклеин в цереброспинальной жидкости, биоптатах кишечника и кожи, белок DJ-1 в крови и цереброспинальной жидкости, мочевая кислота, белок ApoA1 в плазме крови) [6, 17, 18, 19].

Для исследования нарушений ходьбы при БП сегодня применяют опросники по застываниям, шкалу эффективности падений, краткую батарею тестов физической активности, тест баланса Берга, тест оценки систем поддержания равновесия, шкалу нарушений ходьбы и равновесия, шкалу оценки ходьбы при БП, лазерный анализатор кинематических параметров ходьбы (ЛА-1) [18, 19].

Цель исследования. Представить клинический случай поздней диагностики болезни Паркинсона и продемонстрировать современные возможности лечения поздних стадий заболевания.

Материалы и методы. Для осуществления поставленной цели была изучена история болезни эффективного лечения пациента с впервые выставленным диагнозом болезни Паркинсона 4 стадии по Хён и Яру спустя 5 лет от начала заболевания, проведён обзор современной литературы.

Клинический случай.

Пациент М., 72 года, поступил по системе ОМС в неврологическое отделение филиала №5 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневого» в декабре 2018 года по направлению эндокринолога после стационарного лечения (коррекция сахароснижающей терапии) с диагнозом направления: «диабетическая полиневропатия». Пациент доставлен в отделение на носилках. Жалобы на момент осмотра: слабость в ногах, трудности при передвижении, тремор кистей рук, больше слева, нарушение сна. Из анамнеза: в течение более двадцати лет страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа, постоянно принимает гипотензивную (эналаприл и бисопролол), сахароснижающую (лантус и метформин) терапию. В 1999 году перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с хорошим восстановлением неврологического дефицита. В 2013 году впервые обратил внимание на тремор в левой кисти. Значения не придавал, за медицинской помощью не обращался. С течением времени, присоединился тремор в левой ноге, затем последовательно, в правой руке и правой ноге, движения стали «тугоподвижными». За 3 недели до поступления в неврологическое отделение, отметил нараста-

ние трудности при передвижении, «слабость» в ногах, было однократное падение дома. Специалистами поликлиники состояние расценено, как декомпенсация сахарного диабета, осложнённого полиневропатией и пациент прошел курс стационарного лечения у эндокринолога с подбором адекватной схемы гипотензивной и сахароснижающей терапии.

В неврологическом статусе: в месте, времени, собственной личности ориентирован правильно. Клинических данных деменции и психотических нарушений не отмечено. Эмоциональные расстройства в виде апатии и тревоги, акайрия. Гипосмия. Зрачки круглой формы, равные. Фотореакции живые, равные. Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма, диплопии нет. Лёгкая сглаженность левой носогубной складки. Рефлексы орального автоматизма: хоботовый, Маринеску-Радовичи с двух сторон. Речь медленная, тихая, монотонная, «затухающая», скудная, ответы односложные и лаконичные. Гипомимия, симптом Мари. Бради- и олигокинезия, в том числе затруднения при выполнении тестов постукивания большим и указательным пальцами, сжимания-разжимания кистей, Фурнье, двухстороннее повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса» с ярким преобладанием слева, в положении сидя характерная поза «просителя», положительный симптом Дылева. Стоя симптом статуи, нуждается во внешней поддержке, при попытке пойти затруднена инициация ходьбы, передвижение крайне затруднено даже с помощью сопровождающего и ходунков. Почерк небрежный и неразборчивый, с микрографией. Тремор покоя двухсторонний, яркий слева, усиливающийся при эмоциональной нагрузке и движениях конечностей на противоположной стороне, исчезающий при целенаправленном движении и во сне. Парезов и параличей нет. Глубокие рефлексы с верхних конечностей средней амплитуды, равные, с нижних конечностей низкой амплитуды, равные. Патологические рефлексы не выявляются. Отчётливый хватательный феномен справа. Дистальная гиперестезия нижних конечностей. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга падает. Запоры и эпизоды недержания мочи.

В анамнезе отсутствуют факторы вторичного паркинсонизма, в клинике нет явлений мозжечковой и пирамидной недостаточности,

надъядерного паралича взора и окулогирных кризов. В течении заболевания отмечал нисходящую клиническую картину с первоначальным появлением (около пяти лет назад) симптомов гемипаркинсонизма - тремора сначала в левой руке, затем в левой ноге, далее в правой руке и позже – в правой ноге. Ригидность аксиальной мускулатуры так же дебютировала с мышц шеи, затем распространилась на мышцы туловища, появились нарушения позы и походки. Выполнен нагрузочный тест с 250 мг леводопы – положительный, также получен положительный клинический ответ на терапию леводопой в комбинации с амантадином сульфатом внутривенно, при этом раньше была начата терапия синдопой. В ходе проводимого лечения: синдопа (леводопа 250 мг/карбидопа 25 мг) по 1/2 таблетки 3 раза в сутки через 1 час после еды, амантадин внутривенно капельно 500 мл. (200 мг) в сутки 3 дня с последующим переходом на таблетированный приём по 100 мг 2 раза в сутки, а также антигипертензивная, антиатеросклеротическая, антгипергликемическая, антиагрегантная терапия. Начиная со вторых суток лечения, пациент постепенно активизировался, улучшилась двигательная функция, пациент стал самостоятельно вставать с кровати, одеваться, ходить по палате с ходунками без посторонней помощи мелкими, медленными, шаркающими шажками с элементами пропульсии. Характеристики походки постепенно улучшались.

При обследовании: в общеклинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме без значимых особенностей; на ЭКГ ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка; ФЛГ ОГК без патологии; при ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов шеи выявлен стеноз устья внутренней сонной артерии справа на 70%, основной сонной артерии справа и слева на 50%. Нейровизуализационные методы диагностики не проводились по техническим причинам.

С учётом течения заболевания: медленное прогрессирование, развитие постуральной неустойчивости спустя 5 лет с момента появления первых симптомов, наличие гипокинезии, ригидности, тремора, положительная проба с леводопой и хороший клинический ответ на лечение леводопой в комбинации с амантадином, отсутствие псевдобульбарного, мозжечкового, пирамидного синдромов; а также данных анам-

неза и обследований – пациенту выставлен диагноз: Болезнь Паркинсона, смешанная форма, 4 стадия по Хён и Яру.

Проводился дифференциальный диагноз между сосудистым паркинсонизмом, прогрессирующим надъядерным параличом, мульти-системной атрофией.

Актуальная сопутствующая патология пациента представлена следующими заболеваниями: сахарный диабет 2 типа, диабетическая полиневропатия, диабетическая ретинопатия обоих глаз, гипертоническая болезнь 3 стадии, ишемическая болезнь сердца, распространенный стенозирующий атеросклероз (атеросклероз прецеребральных артерий со стенозом устья внутренней сонной артерии справа на 70%, основной сонной артерии справа и слева на 50%, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (ранее пациент перенёс три операции на сосудах сердца)), дисциркуляторная энцефалопатия, нефропатия смешанного генеза.

При выписке пациент самостоятельно передвигался в пределах отделения, ушёл домой в сопровождении родственника. Было рекомендовано под наблюдением врачей-специалистов поликлиники, включая невролога, продолжить терапию препаратами леводопы (синдопа) в комбинации с амантадином, а также подобранную ранее антигипертензивную, антиатеросклеротическую, антиагрегантную и сахароснижающую терапию, обеспечение средствами ухода, личной гигиены, ортопедическими изделиями. Назначена консультация сосудистого хирурга для определения показания к оперативному лечению гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии справа.

Обсуждение и обзор литературы.

Несомненно, у пациента есть актуальная цереброваскулярная патология, развившаяся на фоне сахарного диабета, атеросклероза прецеребральных артерий с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии справа, гипертонической болезни, что проявляется в неврологическом статусе клиникой лобной дисфункции. Таким образом, у пациента сочетаются две неврологические патологии – болезнь Паркинсона и дисциркуляторная энцефалопатия, которые, потенцируя друг друга, определяют всю тяжесть клинической картины заболевания [20]. Имеющаяся полиневропатия этиологически связана не только с сахарным диабетом, но и с болезнью Паркинсона, вследствие

развивающейся периферической деафферентации, которая может играть важную роль в патогенезе чувствительной (сенсорной) дисфункции [21] и в данном клиническом случае тяжёлого двигательного нарушения не играет решающую роль.

В последние годы все большее внимание стала привлекать проблема цереброваскулярной патологии в процессе прогрессирования болезни Паркинсона. При этом, ряд работ подтверждает клиническое значение сосудистой патологии в прогрессировании БП, а другие, наоборот, опровергают эти исследования. В работе Труфанова А.Г. с соавт. (2009 г.) показана значимость оценки соотношения объёма среднего мозга/моста (СМ/М) при проведении МРТ головного мозга в дифференциальной диагностике идиопатической БП, БП с признаками дисциркуляторной энцефалопатии, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), сосудистого паркинсонизма (СП). Авторы пришли к выводу, что структуры среднего мозга обладают повышенной чувствительностью к гипоксическим проявлениям, вызванных сосудистыми нарушениями, что проявляется уменьшением его общей площади на сагиттальных МР-изображениях. При БП без сосудистых изменений данное соотношение не снижается менее 0,21 ($0,25 \pm 0,03$). Наименьшее соотношение отмечено при сосудистом паркинсонизме ($0,19 \pm 0,03$) и ПНП ($0,20 \pm 0,04$). При БП с дисциркуляторной энцефалопатией соотношение СМ/М было в пределах $0,21 \pm 0,03$. Анализ данного соотношения, в сочетании с оценкой клинической картины, реакции на препараты леводопы, визуальной оценкой нативной МРТ, позволяет дифференцировать наиболее часто встречающиеся заболевания, проявляющиеся паркинсонизмом [20, 22, 23, 24, 25]. Сопутствующие церебральные сосудистые нарушения влияют на клиническую картину только на поздних стадиях БП, формированию которых способствуют факторы, наблюдаемые в основном при прогрессировании заболевания [26].

В то же время, известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа неврологическая симптоматика (в том числе экстрапирамидные синдромы) встречается статистически достоверно чаще в сравнении с пациентами без сахарного диабета [27]. При сахарном диабете 2 типа у пациентов на фоне макро- и микроангиопатии прогрессирует хроническое гипоксическое состояние, сопровождающееся преимущественным поражением белого вещества головного мозга, которое может протекать асимптомно [28]. К тому же, СД 2 типа

повышает риск развития дисциркуляторной энцефалопатии в 6 раз [29]. Сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития цереброваскулярной болезни. При этом развитие поражения вещества головного мозга имеет отличия от дисциркуляторной энцефалопатии без нарушения обмена углеводов [30].

В работе профессора Литвиненко И.В. с соавт. в 2012 г. [13] в лечении нарушений ходьбы на поздних стадиях БП показана эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) с частотой 9Гц, в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы галантамином. Также учёными изучаются эффекты транскраниальной электростимуляции в лечении двигательных нарушений при БП [31]. Предложены новые подходы в лечении нарушений ходьбы при БП. Это авторская методика, основанная на стимуляции отрыва ступни от поверхности опоры и выносе ноги вперёд при помощи «активирующих платформ» [19] и применение «лазерной обуви» – нового амбулаторного устройства визуального контроля для коррекции нарушений походки при БП [32, 33].

С учётом вышеизложенного, при повторном обследовании данного пациента планируется проведение нативной МРТ головного мозга с оценкой соотношения СМ/М, состояния белого вещества, периваскулярных и ликворных пространств, изменений в области базальных ганглиев, а также транскраниальной сонографии. В связи с эффективностью впервые подобранной терапии препаратом леводопы, от назначения ингибитора ацетилхолинэстеразы решено воздержаться. При дальнейшем наблюдении и лечении безусловна коррекция лечения с возможным применением ингибитора ацетилхолинэстеразы галантамина в дозе 8 мг в сутки с повышением до 16 мг в сутки.

По мере исчерпания возможностей перорального приёма препарата леводопы (у нашего пациента в комбинации с амантадином) из-за неуклонного прогрессирования заболевания, перспективным для лечения на поздних стадиях болезни Паркинсона в настоящее время считается комбинация леводопы с ингибиторами КОМТ, трансдермальным введением агониста дофаминовых рецепторов ротиготина, а также переход на интраеюнальное введение леводопа-карбидопа интестинального геля, оперативное лечение (стимуляция глубоких структур головного мозга – DBS, апоморфиновая помпа). [3, 18, 34, 35]. Важно также своевременно распознать и корректировать возможные мотор-

ные и немоторные осложнения болезни. В целях нейропротекции у данного пациента показано применение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината, обладающего гипогликемической активностью, а также способностью повышать содержание дофамина в головном мозге [36, 37].

Вывод. При ведении пациента с нарушением ходьбы важно оценивать состояние экстрапирамидной системы – обращать внимание на тремор и изменение мышечного тонуса, особенности движений и походки с обязательной консультацией невролога на догоспитальном этапе, что позволит своевременно начинать адекватную противопаркинсоническую терапию и отсрочит появление тяжелых двигательных нарушений и инвалидизацию пациентов с болезнью Паркинсона, а также улучшит качество жизни пациентов и облегчит бремя ухода для родственников.

Литература

- Искра Д.А. Периферическая деафферентация при очаговых поражениях центральной нервной системы: особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения двигательных расстройств. / Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. – СПб: ВМедА, 2007. – 44 с.
- Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: учебное пособие. / И.В. Литвиненко, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, Д.А. Тарумов, Д.И. Скулябин, Г.В. Гаврилов – Казань: Бук, 2018. – 54 с.
- Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, Г.Н. Авакян, А.Б. Гехт – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 с.
- Гончарова, З.А. Альфа-синуклеин и ферменты оксидантного стресса как биомаркеры болезни Паркинсона. / З.А. Гончарова, Т.С. Колмакова, М.А. Гельпей // Нейрохимия. – 2017. - 34(2). – С. 99-107.
- Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. / H Braak, K Del Tredici, U Rüb, RA de Vos, EN Jansen Steur, E Braak. // *Neurobiol Aging*. – 2003. - 24(2). – P. 197-211.
- Катунина, Е.А. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона. / Е.А. Катунина, Е.П. Ильина, Г.И. Садекова, Е.И. Гайсенюк // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. - 119(6). – С. 119-127.
- Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut. / RA Liddle. // *Brain Res*. – 2018. - 1693(B). – P. 201-206.
- Iwanaga K. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. / K Iwanaga, K Wakabayashi, M Yoshimoto, I Tomita, H Satoh, H Takashima, A Satoh, M Seto, M Tsujihata, H Takahashi. // *Neurology*. – 1999. - 52(6). – P. 1269-1271.
- Gjerløff T. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. / T. Gjerløff, T. Fedorova, K. Knudsen, O.L. Munk, A. Nahimi, S. Jacobsen, E.H. Danielsen, A.J. Terkelsen, J. Hansen, N. Pavese, D.J. Brooks, P. Borghammer. // *Brain*. – 2015. - 138(3). – P. 653-663.
- Одинак М.М. Клиническая диагностика в неврологии. Руководство для врачей. / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин, И.В. Литвиненко. – СПб: СпецЛит, 2016. – 710 с.: ил.
- Одинак М.М. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов. / М.М. Одинак, И.В. Литвиненко. – СПб.: ВМедА, 2016. – 1077 с.
- Киртаев С.Ю. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма. / Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. – СПб: ВМедА, 2004. – 22 с.
- Литвиненко И.В. Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. / И.В. Литвиненко, Р.Р. Халимов, А.Г. Труфанов, И.В. Красаков, Д.А. Хаймов // *Успехи геронтологии*. – 2012. - 25(2). – С. 267-274.
- Bartels A.L. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia / A.L. Bartels, Y. Balash, T. Gurevich. et al. // *J. clin. Neurosci*. – 2003. - Vol. 10. – P. 584–588.
- Grossi D. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients / D. Grossi, L. Trojano, M.T. Pellicchia // *Int. J. Geriatr. Psychiatr*. – 2005. - Vol. 20. - № 7. – P. 668–673.
- Ito K. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[¹⁸F] fl uoro-L-dopa PET study / K. Ito, A Nagano-Saito, T Kato et al. // *Brain*. – 2002. - Vol. 125. - № 6. – P. 1358–1365.
- Литвиненко И.В. Использование метода оптической когерентной томографии в диагностике болезни Паркинсона. / И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, П.С. Дынин, Д.С. Мальцев // *Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2015. - 3. – С. 16-21.
- Султанова С.Г. Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость при болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. / С.Г. Султанова, Н.В. Федорова, Е.В. Бриль, А.А. Гамалея, А.А. Томский // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. - 119(9). – С. 123-130.
- Исмаилова С.Б. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона. / С.Б. Исмаилова, В.С. Ондар, Е.А. Ермилов, К.В. Чуракова, С.В. Прокопенко. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. - 119(10). – С. 46-50.
- Труфанов А.Г. Проблемы дифференциальной диагностики сосудистого паркинсонизма. / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Л.В. Воронков, А.Ю. Ефимцев, В.А. Фокин, Н.В. Цыган, Д.А. Хаимов. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2012. - 2(38). – С. 62-69.
- Литвиненко И.В. Периферическая невропатия и боль при болезни Паркинсона. / И.В. Литвиненко, А.В. Бобков. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2012. - 1(37). – С. 162-166.
- Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма. / В.А. Фокин, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Л.В. Воронков, А.Ю. Ефимцев, А.А. Юрин, Г.Е. Труфанов. // *Трансляционная медицина*. – 2016. - 3(5). – С. 103–112.
- Cosottini M. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. / M. Cosottini et al. // *Acta neurol. Scand*. – 2007. - Vol. 116, № 1. – P. 37–42.

24. Choi S.M. Midbrain atrophy in vascular Parkinsonism / S.M. Choi et al. // Eur. neurol. – 2011. - Vol. 65, № 5. – P. 296–301.
25. Pérez Saldaña M.T. Diagnosis of vascular parkinsonism: correlation of the symptoms with neuroimaging and utility of SPECT with 123I-ioflupane / M.T. Pérez Saldaña et al. // Neurologia. – 2008. - Vol. 23, № 9. – P. 566–574.
26. Литвиненко И.В. Церебральные сосудистые изменения при болезни Паркинсона: нейровизуализационные и патогенетические варианты. / И.В. Литвиненко, А.А. Сахаровская, М.М. Одинак. // Неврологический журнал. – 2010. - 15(3). – С. 25-34.
27. Янишевский С.Н. Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования в диагностике диабетической церебральной ангиопатии. / С.Н. Янишевский, Т.М. Саруханов. // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014. - 1.
28. Янишевский С.Н. Когнитивные нарушения у пациентов, переносящих ишемический инсульт на фоне сахарного диабета 2 типа. / С.Н. Янишевский, А.Ю. Полушин, Д.А. Мирная, Р.В. Андреев. // Неврология. – 2016. - 1. – С. 23-26.
29. Янишевский С.Н. Лечение пациентов с сосудистой патологией головного мозга: некоторые решения сложной задачи. / С.Н. Янишевский. // Справочник поликлинического врача. – 2017. - 06. – С. 52-56.
30. Янишевский С.Н. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2 типа (клинико-морфологическое исследование). / Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. – СПб: ВМедА, 2014. – 40 с.
31. Каде А.Х. Эффективность ТЭС-терапии для купирования тревогоподобного поведения и моторных нарушений у крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма. / А.Х. Каде, С.В. Кравченко, А.И. Трофименко, К.Ю. Чаплыгина, Е.И. Ананьева, П.П. Поляков, А.С. Липатова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - 119(9). – С. 91-96.
32. Barthel C. Visual cueing using laser shoes reduces freezing of gait in Parkinson's patients at home. / C. Barthel, M. van Helvert, R. Haan, A.M. Janssen, A. Delval, N.M. de Vries, V. Weerdesteyn, B. Debû, R. van Wezel, B.R. Bloem, M.U. Ferraye. // Mov Disord. – 2018. - 33(10). – P. 1664-1665.
33. Barthel C. The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. / C. Barthel, J. Nonnekes, M. van Helvert, R. Haan, A. Janssen, A. Delval, V. Weerdesteyn, B. Debû, R. van Wezel, B.R. Bloem, M.U. Ferraye. // Neurology. – 2018. - Jan 9. - 90(2). – P.e164-e171.
34. Скоромец А.А. Леводопа-карбидопа интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования. / А.А. Скоромец, М.М. Одинак, Э.З. Якупов, И.В. Литвиненко, З.А. Залялова, А.А. Тимофеева, С.Ю. Киртаев, Р.Р. Богданов, А.С. Агафина, К. Chatamara, W. Robieson, J. Benesh, Г.Р. Латыпова, М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. - 2. – С. 22-31.
35. Литвиненко И.В. Ротиготин: трансдермальный подход к дофаминергической терапии при болезни Паркинсона. / И.В. Литвиненко. // Нервные болезни. – 2011. - 1(4) – С. 13-16.
36. Янишевский С.Н. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. / С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов, Р.В. Андреев, И.В. Литвиненко, О.С. Карпова, В.А. Яковлева. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. - 12, вып 2. – С. 78-86.
37. Громова О.А. Опыт применения мексидола в неврологической практике. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Л.В. Стаховская, Е.Г. Пепеляев, В.А. Семёнов, А.Г. Назаренко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. - 118(10). – С. 97-107..

Контакты авторов:

Кошкарев М.А.

e-mail: maximuskosh7@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 615.03:616.594.171.2:611.018.54

Золтан Тош, Томас Кардос, Ренато Ковач, Габор Кардос, Фрузина Нейджи, Эстер Препост, Золт Барта, Иштван Такач, Ласло Майджорос

СРАВНЕНИЕ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ МИКАФУНГИНА ПРОТИВ ШЕСТИ ВИДОВ *CANDIDA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ БРЮШНОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ RPMI-1640, 10 И 30%

Центральная и учебно-клиническая больница Боршодского уезда кафедры внутренних болезней

Аннотация. В настоящее время эхинокандины рекомендуют при кандидозном перитоните и плеврите. Нами изучена кинетика [антигрибковой активности] микафунгина (значения K) в терапевтических концентрациях (0,25-2 мг/л) в RPMI - 1640 с 10-ти и 30%-ти сывороткой крови, имитирующей условия *in vivo*, против шести видов *Candida*, выделенных из брюшины и плевральной жидкости. В RPMI-1640 микафунгин проявлял фунгицидную активность против *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. kefyr* в течение 2,27±10,68, 2,69±10,29 и 3,10±4,41 часов соответственно, а также фунгистатическую активность против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. В 10%-ной сыворотке с 0,25, 0,5, 0,5 и 1 мг/л микафунгина проявлял положительную цидную активность для всех [штаммов]: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr* и *C. krusei*, соответственно. В 30%-ной сыворотке 2 мг/л микафунгин убивал все чистые культуры *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. kefyr*, но был неэффективен против *C. krusei*, *C. parapsilosis* и 2 из 3 *C. tropicalis*. Для полного выведения грибов из брюшины и плевральных полостей продолжительность действия микафунгина должна быть увеличена в отношении видов, не являющихся родом *albicans*.

Ключевые слова: эхинокандины, кандидозный перитонит, кандидозный плеврит, микафунгин.

Zoltán Tóth, Tamás Kardos, Renátó Kovács, Gábor Kardos, Fruzsina Nagy, Eszter Prépost, Zsolt Barta, István Takacs, László Majoros

COMPARISON OF THE FUNGICIDAL ACTIVITY OF MICA FUNGIN AGAINST SIX SPECIES OF *CANDIDA* ISOLATED FROM THE ABDOMINAL AND PLEURAL CAVITIES IN BLOOD SERUM RPMI-1640, 10 AND 30%

Borsod County Central and Teaching Hospital Department of Internal Medicine V.

Abstract. Currently echinocandins are recommended in *Candida* peritonitis and pleuritis. We determined micafungin killing rates (k values) at therapeutic concentrations (0.25-2 mg/L) in RPMI- 1640 with and without 10 and 30% serum mimicking *in vivo* conditions against six *Candida* species isolated from peritoneal and pleural fluid. In RPMI-1640, micafungin was fungicidal against *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. kefyr* within 2.27±10.68, 2.69±10.29 and 3.10±4.41 h, respectively, while was fungistatic against *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*. In 10% serum, 0.25, 0.5, 0.5 and 1 mg/L micafungin produced positive k values (killing) for all *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr* and *C. krusei*, respectively. In 30% serum, 2 mg/L micafungin produced killing against all *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. kefyr* isolates, but was ineffective against *C. krusei*, *C. parapsilosis* and 2 of 3 *C. tropicalis*. Micafungin exposure should be increased against non-*albicans* species to eradicate fungi from peritoneal and pleural cavities.

Keywords: echinocandins, *Candida* peritonitis, *Candida* pleuritis, micafungin.

Введение

Эхинокандиновые противогрибковые средства (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) проявляют концентрационно-зависимую фунгицидную или фунгистатическую активность в отношении видов рода *Candida*, включая преимущественно и вторично устойчивые к флуконазолу *C. krusei* или *C. glabrata* [1]. Клиническая эффективность эхинокандинов в отношении видов *Candida* лучше всего коррелирует с AUC/ MIC (площадь под кривой концентрации на минимальную ингибирующую концентрацию – МИК) и в меньшей степени

с $Stax/MIC$ (максимальная концентрация на МИК) [1]. В настоящее время эхинокандины, за исключением менингита, эндофтальмита и инфекций мочевыводящих путей, являются первыми терапевтическими препаратами для лечения кандидемии и других форм инвазивных кандидозных инфекций [2].

Эффективность эхинокандинов сильно зависит от высокого связывания с белками (с 97,5%) и ограниченной диффузии через анатомические барьеры [1-3]. *In vitro* 50%-ная сыворотка, имитирующая богатую белком среду *in vivo*, существующую

в крови, значительно увеличивает эхинокандиновые МИК и, в свою очередь, значительно снижает скорость уничтожения клинически значимых видов кандиды [3-9]. Кроме того, в некоторых ограниченных областях тела (например, в плевральной и брюшной полости) концентрация эхинокандинов значительно ниже, чем в сыворотке крови, что обусловлено относительно слабым проникновением в эти области тела [1, 10-14].

При низкой концентрации эхинокандина, белки в различных жидкостях организма могут увеличить риск низкой терапевтической [эффективности] за счет дальнейшего снижения эффективной концентрации препарата. Мы сравнили фунгицидную активность микафунгина в RPMI-1640, RPMI-1640 plus 10 и RPMI-1640 plus 30% сыворотки (10% и 30% сыворотки) против клинических штаммов шести видов кандиды, выделенных из брюшины и плевральной полости.

Материалы и методы

Штаммы

Все три клинических чистых культуры *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. kefyr* получены из брюшины или плевральной полости (табл. 1). Для двух пациентов, инфицированных *C. albicans* и для двух инфицированных *C. glabrata* (чистые культуры 1596 и 33657 для *C. albicans* и чистые культуры 2078 и 28009 для *C. glabrata*), в последующих образцах культивировали одни и те же виды. Клинические истории болезни были обезличены; штаммы выделяли до введения противогрибковых препаратов и идентифицировали общепринятыми методами (Micronaut-Candida и API ID32C) и Биотипом MALDI (Bruker, Бремен, Германия) [4, 9].

Тестирование чувствительности

Чистый порошок микафунгина был приобретен в компании AbMole Europe, Брюссель, Бельгия. МИК в RPMI-1640, RPMI-1640 плюс 10% сыворотка (10% сыворотка, соответствующая концентрации белка 6-8 г/л) и RPMI-1640 плюс 30% сыворотка (30% сыворотка, соответствующая концентрации белка 18-24 г/л) (сыворотка от человека мужского пола, тип AB, Sigma, Будапешт, Венгрия) определяли с помощью стандартного метода макродилуции бульона [4, 9, 15]. Концентрации добавляемой сыворотки были выбраны так, чтобы имитировать условия *in vivo* [16-22]. Концентрация микафунгина менялась от 0,015 до 32 мг/л. Значения МИК считывались визуально через 24 ч [15] с использованием критерия частичного ингибирования. В

качестве контрольных использовали штаммы *C. parapsilosis* ATCC 22019 и *C. krusei* ATCC 6258 [15].

[Определение промежутка времени, достаточного для фунгицидного эффекта]

Активность микафунгина в отношении клинических изолятов и штаммов ATCC определяли в RPMI-1640, 10% сыворотке и 30% сыворотке крови в концентрациях 0,25, 0,5, 1 и 2 мг/л. Начальный инокулят составлял 105 клеток/мл, в конечном объеме – 10 мл. Аликвоты 100 лЛ удаляли через 0, 4, 8, 12 и 24 часов инкубации, готовили десятикратные серийные разведения, а образцы разведений (4 9 30 лЛ) наносили на одну пластину Сабуро-декстрозного агара (ПДД) и инкубировали при 35 °C в течение 48 ч. Все эксперименты проводили дважды во всех трех средах [4-9].

Анализ данных In Vitro

Противогрибковая активность определялась как фунгицидная, если наблюдалось снижение количества жизнеспособных клеток не менее чем на 99,9% по сравнению с исходным инокулятом [4-9]. Кинетика фунгицидности была проанализирована во всех трех средах (RPMI, 10% сыворотка и 30% сыворотка), как описано ранее [4, 6, 7, 9]. Вкратце, к средним данным в каждый момент времени добавлялось экспоненциальное уравнение: $N_t = N_0 \cdot e^{-kt}$, где N_t – число жизнеспособных дрожжей в момент времени t , N_0 – число жизнеспособных дрожжей в исходном инокуляте, k – скорость уничтожения и t – время инкубации. Отрицательные и положительные значения k характеризуют рост и фунгицидность соответственно. Доброкачественность пригодности для каждой чистой культуры оценивалась по значению r^2 ($r^2 > \pm 0,8$). Среднее время для достижения фунгицидной конечной точки ($T_{99.9} = 3/K$) были рассчитаны значения K для каждой локализации и концентрации в обеих средах [4, 6, 9].

Кинетику [фунгицидной активности] для различных изолятов сравнивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим использованием критерия Тьюки в RPMI-1640, 10% или 30% сыворотке крови. Влияние одной и той же концентрации препарата в RPMI-1640 и 10% или 30% сыворотке крови анализировали с помощью парных Т-тестов (при необходимости с коррекцией Уэлча) [4, 6, 9].

Результаты

Результаты МИК в сыворотке крови RPMI-1640, 10 и 30%

В RPMI-1640 значения МИК для штаммов кон-

троля качества (штаммы *C. krusei* ATCC 6258 и *C. parapsilosis* 22019 ATCC) находились в пределах опубликованных допустимых диапазонов (табл.1) [15]. МИК для клинических изолятов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* находились в пределах общепринятых клинических точек разрыва [2]. МИК изолятов *C. kefyr* никогда не превышали опубликованного эпидемиологического порогового значения для *C. kefyr* (0,12 мг/л

(табл. 1) [23].

В 10% и 30% сыворотке крови МИК были в 2-64 и 8-64 раза выше, чем в РРМИ-1640 соответственно. Как и ожидалось, самые высокие значения МИК были обнаружены для *C. parapsilosis*; значения МИК для всех штаммов *C. albicans* и *C. glabrata* были ниже 2 мг/л независимо от используемой среды (табл.1).

Таблица 1

Микафунгин МИК диапазоны (три повтора) в RPMI-1640, RPMI-1640 плюс 10% сыворотки (10% сыворотки) и RPMI-1640 плюс 30% сыворотки (30% сыворотки) против *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. kefyr* штаммы ATCC и дикие чистые культуры, полученные из перитонеального и плеврального образцов. образцов.

Isolates/year	MIC (mg/L)			
	Часть тела	RPMI-1640	10% сыворотка	30% сыворотка
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Бронхи	В 0.015	0.5–1	1
<i>C. albicans</i> 20261/2012	Плевральная жидкость	0.03	0.12	0.5–1
<i>C. albicans</i> 1596/2014	Перитонеальная жидкость	В 0.015	0.12	0.12–0.25
<i>C. albicans</i> 33657/2015	Перитонеальная жидкость	В 0.015	0.06–0.12	0.12–0.25
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	Кровь	В 0.015	0.12	0.12–0.25
<i>C. glabrata</i> 28009/2015	Плевральная жидкость	В 0.015	0.5	0.5–1
<i>C. glabrata</i> 2078/2015	Перитонеальная жидкость	В 0.015	0.5	1
<i>C. glabrata</i> 38112/2014	Перитонеальная жидкость	В 0.015	0.25–0.5	0.5–1
<i>C. tropicalis</i> ATCC 750	Бронхи	В 0.015	0.06–0.12	0.25–0.5
<i>C. tropicalis</i> 19739/2017	Плевральная жидкость	В 0.015	0.12–0.25	0.5–1
<i>C. tropicalis</i> 34017/2016	Перитонеальная жидкость	В 0.015	0.12	0.25–0.5
<i>C. tropicalis</i> 3947/2015	Перитонеальная жидкость	0.03	0.5–1	2
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	Бронхи	0.12	0.5	2
<i>C. krusei</i> 3693/2016	Перитонеальная жидкость	0.12	1	2
<i>C. krusei</i> 31865/2016	Плевральная жидкость	0.12	1	2
<i>C. krusei</i> 42389/2016	Перитонеальная жидкость	0.06	0.5–1	2
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	Экскременты	1–2	8	16
<i>C. parapsilosis</i> 20305/2016	Pleural fluid	0.5–1	4	8
<i>C. parapsilosis</i> 19680/2014	Перитонеальная жидкость	1–2	4	16
<i>C. parapsilosis</i> 23035/2017	Pleural fluid	0.5–2	4	8–16
<i>C. kefyr</i> 31709/2012	Перитонеальная жидкость	0.12	0.25–0.5	1
<i>C. kefyr</i> 38001/2013	Перитонеальная жидкость	0.12	0.25–0.5	1
<i>C. kefyr</i> 24700/2017	Peritoneal fluid	0.06–0.12	0.5	2

Фунгицидная активность Микафунгина в сыворотке крови RPMI-1640, 10% и 30%

Значения скорости роста для большинства видов, включая штаммы типа АТСС, в сыворотке крови RPMI-1640, 10% и 30% были одинаковыми ($P > 0,05$). В отличие от чистой культуры *C. glabrata* росли значительно медленнее в 10% и 30% сыворотке крови, чем в RPMI-1640.

Поскольку микафунгин никогда не оказывал фунгицидного действия (по крайней мере, снижение количества жизнеспособных клеток на 99,9% по сравнению с исходной чистой культурой) против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, независимо от используемой среды, для шести видов *Candida* показаны только данные T50 ($T50 = 0,30103/k$) (табл.2) (6).

Таблица 2

Среднее время \pm стандартное отклонение (ч) для достижения снижения роста на 50% (T50) от исходной чистой культуры при различных концентрациях микафунгина (мг/л) в RPMI-1640, RPMI-1640 плюс 10% сыворотки (10% сыворотки) и RPMI-1640 плюс 30% сыворотки (30% сыворотки) против клинических изолятов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. kefyr* и штаммов АТСС

Isolate number	Media	Time (h)			
		0.25 mg/L	0.5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	RPMI-1640	0.99	0.91	0.97	1.26
	10% Сыворотка	Рост	Рост	2.02	1.17
	30% Сыворотка	Рост	Рост	Рост	1.86
<i>C. albicans</i> isolates	RPMI-1640	0.69 ± 1.17	1.68 ± 0.86	1.67 ± 1.50	0.57 ± 1.26
	10% Сыворотка	0.87 ± 2.03	1.02 ± 0.52	1.21 ± 1.95	0.29 ± 1.85
	30% Сыворотка	$2.59 \pm >48$	$0.66 \pm >48$	1.82 ± 1.91	0.82 ± 1.92
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	RPMI-1640	0.19	0.23	0.19	0.18
	10% Сыворотка	0.20	0.16	0.20	0.17
	30% Сыворотка	0.18	0.20	0.15	0.16
<i>C. glabrata</i> isolates	RPMI-1640	0.23 ± 0.57	0.23 ± 0.69	0.22 ± 0.77	0.91 ± 1.07
	10% Сыворотка	Рост	0.44 ± 0.91	0.27 ± 1.43	0.24 ± 1.29
	30% Сыворотка	Рост	Рост	$1.24 \pm >48$	0.31 ± 1.44
<i>C. tropicalis</i> ATCC 750	RPMI-1640	0.48	0.59	0.54	0.61
	10% Сыворотка	0.54	0.47	0.54	0.69
	30% Сыворотка	Рост	0.54	0.47	0.54
<i>C. tropicalis</i> isolates	RPMI-1640	0.98 ± 0.81	0.71 ± 1.59	0.78 ± 1.65	1.21 ± 5.03
	10% Сыворотка	>48	$5.65 >48$	$4.15 \pm >48$	$2.97 \pm >48$
	30% Сыворотка	Рост	Рост	>48	$26.9 \pm >48$
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	RPMI-1640	ND	Рост	Рост	Рост
	10% Сыворотка	ND	Рост	Рост	Рост
	30% Сыворотка	ND	Рост	Рост	Рост
<i>C. parapsilosis</i> isolates	RPMI-1640	ND	Рост	Рост	$1.47 \pm >48$
	10% Сыворотка	ND	Рост	Рост	Рост
	30% Сыворотка	ND	Рост	Рост	Рост
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	RPMI-1640	0.32	0.36	0.33	0.36
	10% Сыворотка	Рост	Рост	0.42	0.38
	30% Сыворотка	Рост	Рост	Рост	0.42
<i>C. krusei</i> isolates	RPMI-1640	0.27 ± 0.69	0.24 ± 0.81	0.26 ± 1.03	0.27 ± 0.52
	10% Сыворотка	Рост	Рост	0.46 ± 0.38	0.33 ± 0.81
	30% Сыворотка	Рост	Рост	Рост	Рост
<i>C. kefyr</i> isolates	RPMI-1640	0.26 ± 0.43	0.29 ± 0.42	0.40 ± 0.44	0.24 ± 0.83
	10% Сыворотка	Рост	0.67 ± 0.69	0.36 ± 0.53	0.32 ± 0.54
	30% Сыворотка	Рост	Рост	$1.06 \pm >48$	0.48 ± 0.56

В RPMI-1640 T50 для клинических изолятов *C. albicans* был коротким (табл. 2). Десятипроцентная сыворотка, за исключением чистой культуры 20261 в дозе 0,25 мг/л, значительно снижала фунгицидную активность микафунгина по сравнению

с RPMI - 1640 (рис. 1). В 30% сыворотке крови, в случаях изолятов 1596 и 33657, значения k всегда были положительными и от 0,5 до 2 мг/л не зависели от концентрации (Рис.1).

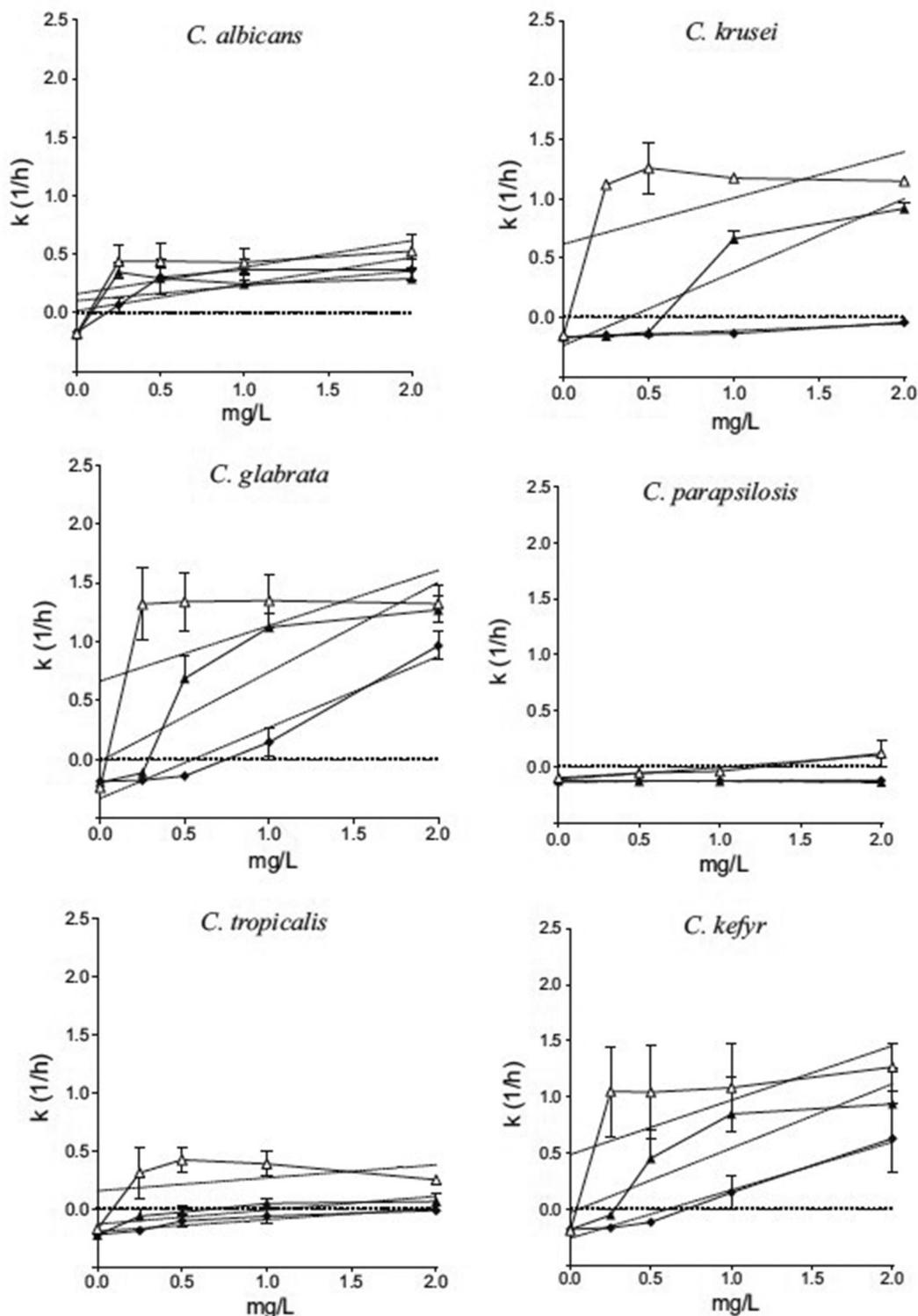


Рис. 1. Показатели фунгицидной активности микафунгина и соответствующие скорректированные линии регрессии (пунктирные линии) против трех из каждой диких чистых культур *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. kefyr* (средние значения \pm стандартное отклонение) в RPMI-1640 (пустые треугольники), RPMI-1640 плюс 10% сыворотка (закрашенные треугольники) и RPMI-1640 плюс 30% сыворотки (закрашенные квадраты). Положительные и отрицательные значения k указывают на уменьшение и увеличение соответственно числа жизнеспособных клеток

В РПМИ-1640 микафунгин в дозе 0,25-2 мг/л проявлял концентрационно-независимую фунгицидную активность в отношении *C. glabrata* АТСС-тип штамма (Т99.9 было 6 2.25 часов) и диких чистых культур (Т99.9 составил $2,27 \pm 10,68$ сек) (рис. 1). В 10% и 30% сыворотках крови значения Т99.9 против диких чистых культур *C. glabrata* при С 0,5 мг/л и 2 мг/л составили В $2,68 \pm 14,22$ ч и $3,11 \pm 14,35$ ч соответственно (рис. 1). В случае штамма АТСС 90030 10 и 30% сыворотки крови не влияли на значения к. (Значения Т99.9 составляли $< 1,99$ ч при всех испытанных концентрациях).

В РРМИ-1640 микафунгин был фунгистатичен в отношении всех изолятов *C. tropicalis* (табл. 2). В 10% сыворотке крови убойная активность микафунгина в отношении изолятов 34017 и 3947 значительно снизилась (табл.2 и рис. 2). 1). В 30% сыворотке крови положительные значения к были обнаружены только в случае применения изолята 19739 в дозах 1 и 2 мг/л ($0,0003-0,01$ 1/з). Напротив, значения К в случае штамма АТСС 750 были положительными при испытанных концентрациях, за исключением 0,25 мг/л в 30% сыворотке крови.

Против *C. parapsilosis*, в РРМИ-1640, микафунгин производил положительные значения к только в случаях чистых культур 17820 и 26977 при 2 мг/л (0,36 и 0,02 1/ч соответственно). В 10% и 30% сыворотках крови значения К всегда были отрицательными, как и ожидалось на основании повышенных значений МИК (табл.1, 2 и рис. 1). 1).

В РРМИ-1640 МИК в исследуемых концентрациях была быстро фунгицидна как против штамма *C. krusei* АТСС, так и против диких чистых культур (Т99.9 составлял В 3,60 и В $2,69 \pm 6,92$ ч соответственно). Для изолятов 3693 и 42389 значения к были независимыми от концентрации ($P > 0,05$) (Рис.1). 1). Сыворотка крови значительно снижала фунгицидную активность микафунгина в отношении *C. krusei* (рис. 1). В 10% сыворотке крови фунгистатический эффект был обнаружен при 1 и 2 мг/л (табл.2), но в 30% сыворотке крови значения к всегда были отрицательными при всех концентрациях (табл. 2, Рис. 1).

В РРМИ-1640 микафунгин проявлял фунгицидную активность в отношении диких чистых культур *C. kefyr* (Т99.9 составлял В $3,10 \pm 4,41$ ч) (рис. 1). В 10% сыворотке микафунгин оставался фунгицидным против чистых культур 31709 в 1 и 2 мг/л в течение 2,34 ч и против чистой культуры 38001 в 2 мг/л через 2,71 ч. В 30% сыворотке значения к были положительными только в 1 и 2 мг/л в слу-

чаях чистых культур 31709 и 38001, а микафунгин в 2 мг/л был фунгицидным против этих чистых культур в течение 2,71 ч. В случае чистой культуры 24700, напротив, слабый фунгистатический эффект наблюдался только в 2 мг/л (табл. 2).

Обсуждение

Частота дрожжевых инфекций брюшины и плевральной полости видами *Candida* увеличивается среди тяжелобольных пациентов в отделениях интенсивной терапии [11, 12, 24-28]. Риск развития первичного или вторичного кандидозного перитонита значительно выше у пациентов, страдающих нарушением работы желудочно-кишечного тракта (т.е. перфорацией, хирургической протечкой или травмой), заболеваниями гепатобилиарной системы или поджелудочной железы [24-26]. Эмпиема грудной клетки, обусловленная видами *Candida*, является редким проявлением инвазивного кандидоза и часто связана с предшествующими абдоминальными операциями, перфорацией желудочно-кишечного тракта, бронхопульмонарными инфекциями, торакотомией и повторным торакоцентезом [27, 28]. Nigo и его коллеги сообщили о *Candida empyema thoracis* у пациентов с солидной опухолью и гемобластомами [29]. Несмотря на контроль первоисточника и противогрибковое лечение, смертность от кандидозного перитонита и плеврита может достигать 88% [24-28].

Триазолы (Флуконазол, Вориконазол), амфотерицин В и эхинокандины считаются основными противогрибковыми препаратами для лечения грибкового перитонита и плеврита [2, 11, 24-26, 29, 30]. Оба триазола хорошо проникают в плевральную и брюшинную полости. Однако значительная часть видов *Candida*, выделенных из плевральных или перитонеальных полостей, проявляет первичную (*C. krusei*) или вторичную резистентность (*C. glabrata*) к триазолам [2]. Кроме того, некоторые пациенты получали предварительное лечение Флуконазолом до выделения кандиды из их брюшной или плевральной полостей. Токсичность Амфотерицина В следует также принимать во внимание в случае тяжелобольных пациентов. Таким образом, эхинокандины стали препаратами первой линии для лечения кандидозного перитонита и плеврита [2, 24, 26, 29, 30].

Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют, что проникновение микафунгина в плевральную и перитонеальную полости у тяжелобольных пациентов значительно ниже соответствующих концентраций микафунгина в плазме

крови [10-12]. Исходя из популяционных фармакокинетических данных, стандартные суточные дозы микафунгина (100 мг/сут) приводили к появлению в перитонеальной жидкости пиковых и пиковых концентраций в 2 мг/л и в 1 мг/л соответственно. Кроме того, 75 процентилей моделируемых концентраций микафунгина составляли В 1 мг/л [2, 11, 12]. Концентрация общего белка в плевральной и перитонеальной жидкостях без воспаления ниже 20 и 30 г/л соответственно, что увеличивается до 50 г/л при инфицировании [16-22]. Таким образом, предполагается, что фунгицидная активность микафунгина будет меньше в воспаленных серозных полостях за счет связывания белком [3].

В нашем исследовании добавление сыворотки к стандартной среде RPMI-1640 значительно снижало фунгицидную активность микафунгина в отношении исследуемых видов *Candida*, за исключением диких чистых культур *C. albicans*, что подтверждает вышеизложенное предположение. Несмотря на низкие МИК в RPMI-1640 для *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. kefyr*, микафунгин не убивал дрожжи в 30% сыворотке крови при клинически достижимых концентрациях (В 1 мг / л). Наши результаты убедительно свидетельствуют, что микафунгин ненадежен при эрадикации многих видов *Candida* рода неальбикан из брюшной или плевральной полостей, особенно в случае воспаления, приводящего к повышенной концентрации белка. Учитывая большое сходство в фармакодинамике продаваемых в настоящее время эхинокандинов, эти результаты, вероятно, могут быть также применимы к двум другим эхинокандинам.

Кроме того, низкая концентрация микафунгина в присутствии белков может увеличить риск развития резистентности к эхинокандинам [1]. Низкое и постоянное воздействие микафунгина легко приводит к мутациям резистентности в генах FKS видов *Candida* [31]. Шилдс и его коллеги заметили прорывной абдоминальный абсцесс, перитонит и кандидемию с мутациями генов FKS или без них, вызванными *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* в процессе эхинокандиновой терапии абдоминального кандидоза [32]. Они пришли к выводу, что абдоминальные кандидозные инфекции, особенно при *C. glabrata*, могут быть скрытой причиной резистентности к эхинокандинам. Сообщения о случаях заболевания подтвердили эту теорию: *C. kefyr* candidemia и *C. tropicalis* pleuritis, получавшие каспофунгин (7 дней) и микафунгин (18 дней)

соответственно, приводили к резистентности ко всем эхинокандинам [33, 34].

Это исследование показало, что даже 10% сыворотки крови значительно снижает фунгицидную активность микафунгина против наиболее частых шести клинически значимых видов кандиды, что позволяет предположить, что использование RPMI-1640 в качестве тест-среды значительно завышает эффективность микафунгина. Чтобы предотвратить терапевтическую неудачу и/или развитие резистентности во время терапии микафунгином, следует рассмотреть возможность увеличения экспозиции микафунгина. Что касается того, что повышенные суточные дозы микафунгина не связаны с тяжелыми побочными эффектами, то более высокие суточные дозы микафунгина, которые производят достаточную концентрацию в ограниченных участках тела (т. е. в плевральной и брюшной полости) для эффективной эрадикации видов кандиды, не являющихся альбиканами [1, 2, 11, 12], также могут быть безопасны. В будущем эхинокандиновый агент следующего поколения – резафунгин (CD101) – может стать хорошей альтернативой для лечения кандидозных инфекций в плевральной и брюшной полостях, поскольку на животных моделях этот агент хорошо проникает даже в брюшные абсцессы [13].

Литература

1. Perlin DS. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs*. 2014;74:1573–85.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
3. Nasar A, Ryan L, Frei CR, Cota JM, Wiederhold NP. Influence of serum and albumin on echinocandin in vitro potency and pharmacodynamics. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7:89–95.
4. Saleh Q, Kova'cs R, Kardos G, Gesztelyi R, Kardos T, Bozo' A, et al. Decreased killing activity of micafungin against *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, and *Candida kefyr* in the presence of human serum. *Microb Drug Resist*. 2017;23:764–70.
5. Fo'ldi R, Szila'gyi J, Kardos G, Bere'nyi R, Kova'cs R, Majoros L. Effect of 50% human serum on the killing activity of micafungin against eight *Candida* species using time-kill methodology. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:338–42.
6. Kova'cs R, Gesztelyi R, Bere'nyi R, Doma'n M, Kardos G, Juha'sz B, et al. Killing rates exerted by caspofungin in 50% serum and its correlation with in vivo efficacy in a new-tropic murine model against *Candida krusei* and *C. inconspicua*. *J Med Microbiol*. 2014;63:186–94.
8. Fo'ldi R, Kova'cs R, Gesztelyi R, Kardos G, Bere'nyi R,

Juha'sz B, et al. Comparison of in vitro and in vivo efficacy of caspofungin against *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis* and *C. albicans*. *Mycopathologia*. 2012;174:311–8.

9. Szilágyi J, Földi R, Bayegan S, Kardos G, Majoros L. Effect of nikkomycin Z and 50% human serum on the killing activity of high-concentration caspofungin against *Candida* species using time-kill methodology. *J Chemother*. 2012;24:18–25.

10. Kovács R, Saleh Q, Bozó A, Tóth Z, Gesztelyi R, Kardos T, Kardos G, Takacs I, Majoros L. Killing activity of micafungin against *Candida albicans*, *C. dubliniensis* and *Candida africana* in the presence of human serum. *Mycopathologia*. 2017;182:979–87.

11. Yamada N, Kumada K, Kishino S, Mochizuki N, Ohno K, Ogura S. Distribution of micafungin in the tissue fluids of patients with invasive fungal infections. *J Infect Chemother*. 2011;17:731–4.

12. Grau S, Luque S, Campillo N, Samsó E, Rodríguez U, García-Bernedo CA, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2854–61.

13. García-de-Lorenzo A, Luque S, Grau S, Agrifoglio A, Cachafeiro L, Herrero E, et al. Comparative population plasma and tissue pharmacokinetics of micafungin in critically ill patients with severe burn injuries and patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:5914–21.

14. Zhao Y, Prideaux B, Nagasaki Y, Lee MH, Chen PY, Blanc L, et al. Unraveling drug penetration of echinocandin antifungals at the site of infection in an intra-abdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01009–17.

15. Moriyama B, Ditullio M, Wilson E, Henning SA, Penzak SR, Danner RL, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in pleural fluid during the treatment of a patient with *Candida* empyema. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2478–80.

16. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard, 3rd ed. M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

17. Huang LL, Xia HH, Zhu SL. Ascitic fluid analysis in the differential diagnosis of ascites: focus on cirrhotic ascites. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2:58–64.

18. Ferreira L, Porcel JM, Valde's L. Diagnosis and management of pleural transudates. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:629–36.

19. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2006;73:1211–20.

20. Tarn AC, Lapworth R. Biochemical analysis of ascitic (peritoneal) fluid: what should we measure? *Ann Clin Biochem*. 2010;47:397–407.

21. Wahidi MM, Willner DA, Snyder LD, Hardison JL, Chia JY, Palmer SM. Diagnosis and outcome of early pleural space infection following lung transplantation. *Chest*. 2009;135:484–91.

22. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii41–53.

23. Srinivasnakshatri VK, Subramani P, Venkateshwaraprasad KN, Varma P. A fatal case of fungal empyema due to *Candida krusei* and *Candida tropicalis*: a rare occurrence with an atypical presentation. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:DD01–2.

24. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3800–4.

25. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, et al. Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS ONE*. 2016;11:e0153247.

26. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, Garnacho-Montero J, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis:

27. epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41:1601–10.

28. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, The AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1061–7.

29. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest*. 2000;117:1672–8.

30. Lin HS, Chao CM, Lin WT, Lai CC. *Candida* empyema thoracis at a hospital in Taiwan. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15:540–3.

31. Nigo M, Vial MR, Munita JM, Jiang Y, Tarrand J, Jimenez CA, et al. Fungal empyema thoracis in cancer patients. *J Infect*. 2016;72:615–21.

32. Pema'n J, Aguilar G, Val'ia JC, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R, et al. Já'vea consensus guidelines for the

33. treatment of *Candida* peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34:130–42.

34. Bordallo-Cardona MA', Escribano P, Marcos-Zambrano LJ,

35. D'iaz-Garc'ia J, de la Pedrosa EG, Canto'n R, et al. Low and constant micafungin concentrations may be sufficient to lead to resistance mutations in FKS2 gene of *Candida glabrata*. *Med Mycol*. 2017. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx124>.

36. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:7601–5.

37. Fekkar A, Meyer I, Brossas JY, Dannaoui E, Palous M, Uzunov M, et al. Rapid emergence of echinocandin resistance during *Candida kefyr* fungemia treatment with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2380–2.

38. Xiao M, Fan X, Hou X, Chen SC, Wang H, Kong F, et al. Clinical characteristics of the first cases of invasive candidiasis in China due to pan-echinocandin-resistant *Candida tropicalis* and *Candida glabrata* isolates with delineation of their resistance mechanisms. *Infect Drug Resist*. 2018;11:155–61.

Контакты авторов:

Иштван Такач

e-mail: stevenweavermd@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.216.1-089.82:616.137.83:616.71

*Пинчук О.В., Образцов А.В., Яменсков В.В., Иванов А.В.***ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПУНКЦИЙ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ ДЛЯ РЕНТГЕНКОНТРАСТНОЙ АНГИОГРАФИИ И ИНТЕРВЕНЦИИ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)***ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область*

Аннотация. в статье проанализированы причины и частота развития специфических осложнений, развивающихся после рентгенэндоваскулярных вмешательств на магистральных сосудах. Описаны обязательные диагностические мероприятия и клиника осложнений. Представлена необходимая частота хирургических вмешательств и отработаны профилактические мероприятия по снижению частоты интервенционных осложнений.

Ключевые слова: рентгенэндоваскулярная диагностика, пункция бедренной артерии, пульсирующая гематома, ложная аневризма, цветное дуплексное ультразвуковое картирование, дефект бедренной артерии.

*Pinchuk O.V., Obrascov A.V., Iamenskov V.V., Ivanov A.V.***COMPLICATIONS AFTER FEMORAL ARTERY PUNCTURE FOR RADIOPAQUE ANGIOGRAPHY AND INTERVENTION (DIAGNOSIS AND TREATMENT)***FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.*

Abstract. the article analyzes the causes and frequency of specific complications that develop after x-ray endovascular interventions on the main vessels. Mandatory diagnostic measures and the clinic of complications are described. The necessary frequency of surgical interventions is presented and preventive measures to reduce the frequency of interventional complications are worked out.

Keywords: x-ray endovascular diagnostics, femoral artery puncture, pulsating hematoma, false aneurysm, color duplex ultrasound mapping, femoral artery defect.

Рентгенэндоваскулярные методы диагностики и внутрисосудистые вмешательства прочно вошли в повседневную лечебную практику. Их количество неуклонно увеличивается из года в год. Наряду с несомненной клинической эффективностью, к сожалению, происходит и абсолютный рост специфических осложнений характерных для данного метода.

Обширные и ограниченные гематомы паховой области, пульсирующие гематомы с последующим формированием ложной аневризмы бедренной артерии в настоящее время являются одними из наиболее частых и серьезных осложнений диагностики и эндоваскулярных вмешательств на коронарных, висцеральных артериях, артериях нижних конечностей [3]. Из осложнений в зоне доступа к бедренной артерии, требующих дополнительных процедур наиболее часто наблюдаются ложные аневризмы (88,8%) и артериовенозные фистулы (11,2%) [11]. Определение истинной частоты данных специфических осложнений сопряжено с

определенными сложностями. Так, T. Hussain, S. Al-Namali, 2011, подчеркивают, что возникающие даже единичные серьезные осложнения при катетеризации бедренной артерии, носят ятрогенный характер и поэтому зачастую не разглашаются [7]. Сроки развития осложнения после пункции бедренной артерии могут быть различными – как непосредственно после интервенции, так и в отдаленные сроки, значительно превышающие 24 часа [5].

Основным диагностическим методом, позволяющим адекватно оценить зону пункции бедренной артерии, является цветное дуплексное ультразвуковое картирование. При использовании данного метода ограниченные гематомы, не требующие дополнительного лечения, выявляются в 90% случаев, ложные аневризмы в 3,7% наблюдений и в 0,25% – артерио-венозные свищи [9].

Частота осложнений в значительной степени зависит от размеров пункционного отверстия в артерии, которое, как правило, вынужденно больше

при выполнении интервенции, чем при диагностике [8]. Существенно влияет на возникновение осложнений гипокоагуляционная медикаментозная терапия [9]. Большую роль играет место пункции бедренной артерии [2]. Одной из предпосылок возникновения осложнений ряд авторов считает размеры пунктируемой артерии. Так отмечено, что кровотечение и сосудистые осложнения являются более распространенными среди женщин, чем мужчин. Это объясняется относительно меньшими размерами бедренной артерии (согласно индекса массы тела) у женщин, чем у мужчин [1].

Использование окклюзионных систем для закрытия пункционного отверстия в бедренной артерии (Perclose/Proglide, Mynx и AngioSeal VAG-COM, StarClose®), в значительной степени снизило частоту подобных осложнений [4]. Однако даже при применении подобных устройств общая частота осложнений в зоне доступа составляет 3-15,6% случаев, в том числе 0,14-2,9% ложных аневризм и 11,6% гематом паховой области максимальным диаметром до 3,0 см [6,10].

Лечение пульсирующих гематом обычно проводится следующими способами: стандартное сдавление с помощью эластичного бинта в сроки до 12 часов (в 25% случаев), длительное давление под ультразвуковым контролем (23,2%), пальцевое давление, с последующим длительным давлением эластичным бинтом до 12 часов, с использованием льда (17,8%), хирургическое лечение (5,3%) [11].

В Центральном военном клиническом госпитале им.А.А.Вишневого за последние пять лет (в период с 2012 по 2016 гг.) выполнено 17221 эндоваскулярных диагностических и лечебных процедур доступом через бедренную артерию. В 358 (2,1%) случаях наблюдалось образование обширных гематом и ложных аневризм паховой области как осложнения после выполнения рентгенконтрастной ангиографии и рентгенэндоваскулярных пластик (РЭВП). Среди пациентов мужчин было 251 (70,1%), женщин – 107 (29,9%). Средний возраст составил $67,8 \pm 8,6$ лет. Исследование проводилось для диагностики состояния коронарного русла в 56,4% случаев, магистральных артерий головы в 15,6% наблюдений, артерий нижних конечностей – 9,6%. У 66 больных (18,4%) изучению подверглись одновременно два и более сосудистых бассейнов.

Частота развития обширных гематом была существенно выше после РЭВП и составила 232 случая (64,8%). При выполнении только диагностиче-

ской манипуляции данное осложнение отмечено у 126 (35,2%) пациентов. Следует отметить, что частота местных осложнений после РЭВП в последние годы снижается, что в значительной степени связано с использованием устройств закрытия артериального доступа. Нами для закрытия пункционного доступа используются устройства Perclose, Starclose и Exoseal. Тем не менее, ни одно из данных устройств не гарантирует отсутствие местных осложнений. Мы наблюдали 8 случаев образования пульсирующих гематом, потребовавших оперативного лечения, несмотря на использование у 4 больных Perclose, в двух случаях Starclose, и еще у двух пациентов Exoseal. Поэтому полагаем показанным наложение давящей повязки и строгое соблюдение постельного режима в течение суток независимо от метода гемостаза.

Основным методом диагностики местных осложнений пункции бедренной артерии полагали цветное дуплексное сканирование (рис. 1, 2).

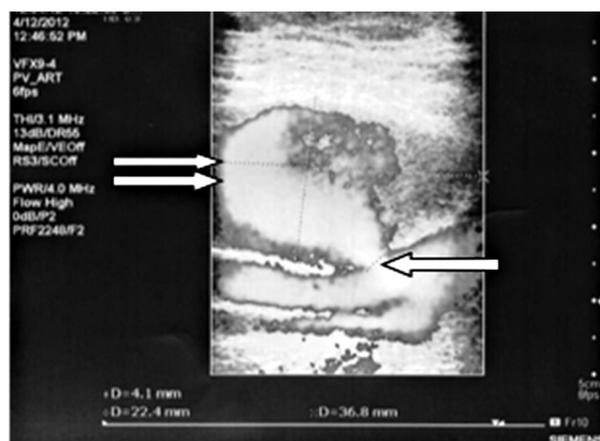


Рис. 1. Патологическая анатомия тромбгеморрагических осложнений при гастродуоденальном кровотечении, связанном с операцией КШ. (препараты ПАО ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А.Вишневого» Минобороны России)

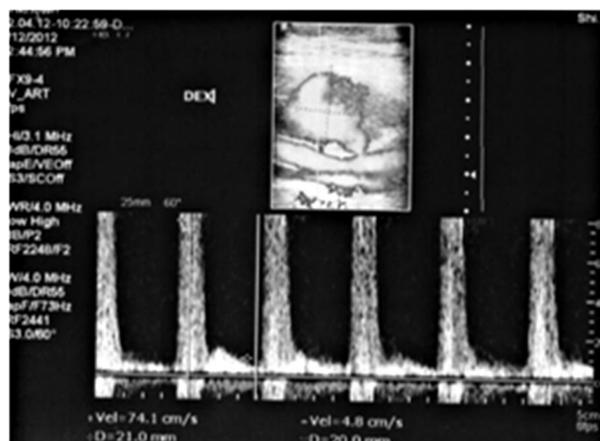


Рис. 2. Дуплексная сканограмма того же больного. В просвете пульсирующей гематомы отмечается пульсирующий артериальный кровоток

В некоторых случаях продолжающееся кровотечение в мягкие ткани из пункционного отверстия в бедренной артерии визуализировалось при рентгенконтрастной ангиографии (рис 3).



Рис. 2. Рентгенконтрастная ангиограмма. Больной П., 1964 г.р., и/б 19003. Отмечается выход контрастного вещества за пределы бедренной артерии (стрелка).

Исходные нарушения гемостаза, прием большим антикоагулянтов и дезагрегантов, безусловно, являются дополнительным существенным фактором риска возникновения осложнений после пункции бедренной артерии. Так в наших наблюдениях у 74,4% пациентов, оперированных в связи с развившимися осложнениями, выявлены исходные изменения в лабораторных анализах коагулограмм (повышение активированного частичного тромбопластинового времени и увеличение значения международного нормализованного отношения) Это было связано с лечением прямыми и непрямыми антикоагулянтами.

В подавляющем числе случаев (310 больных (86,6%)) при возникновении осложнения купировать развившееся осложнение удалось консервативными мероприятиями. Использовали длительное, в течение нескольких суток, сдавление зоны пункции бедренной артерии, гемостатическую терапию, переливание свежезамороженной плазмы, а при необходимости и эритромазсы. Хирургическое вмешательство потребовалось в 49 случаях, что составило 0,28% от числа всех бедренных доступов. Операции были предприняты в сроки от 10 часов до 16 суток. В ходе вмешательства удаляли сгустки крови, мобилизовали зону повреждения и ушивали дефект бедренной артерий, с последующим дренированием гематомы. Интраоперационно выявлены следующие причины образования обширных гематом: ранение одновременно передней и задней стенок бедренных артерий (36,8% случаев); дефект боковой стенки общей бедренной

артерии (26,3% наблюдений); повреждение глубокой артерии бедра (21,1% больных); обширный дефект передней стенки бедренной артерии (15,8% пациентов). Объем дренированных гематом в ходе операций был оценен от 100 до 2000 мл (при кровотечении в забрюшинное пространство). При этом кроме свободно лежащих кровяных сгустков, как правило, отмечалась обширная имбибиция кровью окружающих мышечных и подкожно-жировых тканей. Во всех случаях вмешательство завершали наружным дренированием. В послеоперационном периоде проводилась комбинированная антибактериальная терапия, физиотерапевтические методы лечения. Нарушения кровообращения дистальных отделов конечностей не наблюдали ни в одном случае. Послеоперационный период был длительным и составил в среднем $18,6 \pm 4,6$ суток.

Таким образом, профилактика местных осложнений после катетеризации бедренной артерии состоит в соблюдении надлежащей техники прокола, адекватном выборе места пункции, использовании ушивающих устройств, тщательной наружной компрессии. Особая тщательность необходима при выполнении манипуляции у пациентов которые лечатся антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами. Несмотря на относительную редкость, гематомы паховых областей после выполнения рентгенконтрастной ангиографии и РЭВП являются серьезным осложнением, значительно увеличивающим сроки лечения пациентов. Больные, перенесшие пункцию бедренной артерии, нуждаются в строгом соблюдении постельного режима, тщательном наложении давящей повязки и наблюдении медперсоналом в течение первых суток.

Литература

1. Ahmed B., Lischke S., Holterman L.A., Straight F., Dauerman H.L. Angiographic predictors of vascular complications among women undergoing cardiac catheterization and intervention // J. Invasive. Cardiol. – 2010. – Vol.22,№11. – P.512-516.
2. Bangalore S., Vidi V.D., Liu C.B., Shah P.B., Resnic F.S. Efficacy and safety of the nitinol clip-based vascular closure device (Starclose) for closure of common femoral arterial cannulation at or near the bifurcation: a propensity score-adjusted analysis // J. Invasive. Cardiol. – 2011. – Vol.23,№5. – P.194-199.
3. Bose R., Schussler J.M. Use of Angio-Seal closure device when the arteriotomy is above or below the common femoral artery // Clin. Cardiol. – 2011. – Vol.34,№11. –P.700-702.
4. Burke M.N., Hermiller J., Jaff M.R. StarClose(®) vascular

closure system (VCS) is safe and effective in patients who ambulate early following successful femoral artery access closure—results from the RISE clinical trial // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2011. – [Epub ahead of print]

5. Chung J., Lee D.W., Kwon O.S., Kim B.S., Shin Y.S. Angio-Seal™ Evolution™ versus manual compression for common femoral artery puncture in neurovascular diagnostic angiography: a prospective, non-randomized study // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2011. – Vol.49,№3. – P.153-156.

6. Fargen K.M., Velat G.J., Lawson M.F., Ritchie C.A., Firment C., Hoh B.L., Bennett J.A., Mocco J. Occurrence of angiographic femoral artery complications after vascular closure with Mynx and AngioSeal // *J. Neurointerv. Surg.* – 2012. – [Epub ahead of print].

7. Hussain T, Al-Hamali S. Femoral artery occlusion with a percutaneous arterial closure device after a routine coronary angiogram: a case report and literature review // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2011. – Vol.93,№6. – P.102-104.

8. Hvelplund A., Jeger R., Osterwalder R., Bredahl M., Madsen J.K., Jensen J.S., Kaiser C., Pfisterer M., Galatius S. The Angio-Seal™ femoral closure device allows immediate ambulation after coronary angiography and percutaneous coronary intervention // *EuroIntervention.* – 2011. – Vol.7,№2. – P.234-241.

9. Kacila M., Vranic H., Hadzimehmedagic A., Sehovic S., Granov N. The frequency of complications of pseudoaneurysms after cardiac interventional diagnostic and therapeutic interventions // *Med. Arh.* – 2011. – Vol.65,№2. – P.78-81.

10. Kamusella P., Wissgott C., Andresen R. Use of a percutaneous suture-mediated closure system after 6 - 8F transfemoral approaches: results for 2200 patients // *Rofo.* – 2012. – Vol.184,№4. – P.311-315.

11. Lisowska A., Knapp M., Usowicz-Szaryńska M., Kozieradzka A., Musial W.J., Dobrzycki S. Iatrogenic femoral pseudoaneurysms - a simple solution of inconvenient problem? // *Adv. Med. Sci.* – 2011. – Vol.56,№2. – P.215-221.

12. Nakai M., Sato M., Sanda H., Ikoma A., Kawai N., Minamiguchi H., Nakata K., Tanaka T., Sonomura T. Percutaneous fluoroscopically guided n-butyl cyanoacrylate (NBCA) injection for iatrogenic femoral arterial pseudoaneurysm under temporary balloon occlusion of arterial blood flow // *Jpn. J. Radiol.* – 2012. – Vol.30,№4. – P.365-369.

Контакты авторов:

Яменсков В.В.

e-mail: Zhospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-08:616.12-008.1

Шамес А.Б., Белякин С.А., Безносик Ж.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО И ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН

ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская обл.

Аннотация. В литературе последних лет обращено внимание на гендерные особенности результатов лечения острого коронарного синдрома. Авторами выполнен анализ сравнительной эффективности консервативного и инвазивного лечения у 619 женщин с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. Сделан вывод, что инвазивная тактика лечения женщин с ОКС является методом выбора.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инвазивное лечение.

Shames A.B., Belyakin S.A., Beznosick G.A.

COMPARATIVE EFFICACY OF CONSERVATIVE AND INTERVENTIONAL TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN WOMEN

FSBI «3 Central military clinical hospital named after AA Vichnevsky», Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia

Abstract. The aim is the assessment of efficacy of conservative and interventional treatment of acute coronary syndrome (ACS) in women. Conclusion. Invasive strategy for the treatment of ACS in women, like in men, has a higher efficacy compared with the conservative strategy: mortality with medical therapy in patients with unstable angina was 3.3 times higher, and the patients with myocardial infarction are 4.3 times higher than in patients who had coronary angioplasty with stenting.

Keywords: acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, invasive treatment.

Введение

При изучении острого коронарного синдрома (ОКС) установлены гендерные особенности как симптоматики, так и его течения. ОКС у женщин развивается в более старшем возрасте, они чаще, чем мужчины страдают артериальной гипертонией и сахарным диабетом, первыми симптомами ишемической болезни сердца (ИБС) нередко бывают утомляемость, нарушение сна, тошнота, рвота, одышка и реже – боли за грудиной [1,2]. Независимо от возраста в течение года после первого инфаркта миокарда (ИМ) умирает значительно больше женщин, чем мужчин (26 и 19% соответственно) [3]. Аналогичная тенденция наблюдается и в первые 5 лет после первого ИМ (47 и 36%), также у женщин чаще развивается сердечная недостаточность и инсульт. У женщин чаще встречается инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМБПST) (в 65 % случаев) [4,5]. Гендерные различия обнаружены и при ангиографических исследованиях ко-

ронарного русла, в частности, левая венечная артерия (ЛВА) и ее передняя межжелудочковая ветвь у женщин имеют меньший диаметр независимо от размеров тела, кроме того, коллатеральная сеть также является менее развитой, а диаметр сосудов меньшим [6]. При коронароангиографии (КАГ) у женщин чаще выявляют поражение одного или двух сосудов, тогда как у мужчин – поражение ствола ЛВА или трехсосудистое поражение.

По данным ряда исследований летальность от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМПST) выше у женщин по сравнению с мужчинами и при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) и при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и хотя выгоды от инвазивного лечения очевидны в обоих полах, но женщинам с ИМПST реже проводят своевременную первичную коронарную ангиопластику [7,8]. Относительная целесообразность первичной коронарной ангиопластики по сравнению с ТЛТ для

женщин с ИМПСТ аналогична таковой у мужчин, но абсолютная целесообразность выше для женщин, так как у них выше вероятность неблагоприятных событий [9].

Выбор между инвазивной и консервативной стратегиями у женщин с нестабильной стенокардией (НС) и ИМБПСТ остается противоречивым [10,11]. В исследованиях FRISC-2 и RITA-3 выявлены более высокая частота смерти при агрессивной стратегии у женщин, в то время как в TACTICS-TIMI-18 никаких гендерных различий не наблюдалось [12-14].

По данным Национального института сердца, легких и крови (США) уровень осложнений и смертности после коронарной ангиопластики среди женщин был выше, чем среди мужчин (2,6 против 0,3% соответственно) [15]. По сравнению с мужчинами, у женщин с ОКС и после коронарной реваскуляризации отмечаются более длительное пребывание в стационаре, более высокий уровень внутрибольничной летальности, чаще возникают кровотечения, а повторная обращаемость в первые 30 дней на 30% выше, чем у мужчин [3]. Рестенозы через 6 мес. также чаще возникали у женщин (29,3 и 27,6% соответственно). Приведенные данные пытаются объяснить более высоким средним возрастом в группе женщин, наличием сопутствующей патологии, более высокой частотой сахарного диабета, а также анатомическими особенностями коронарного русла, меньшим диаметром коронарных артерий у женщин [15].

Таким образом, на основании результатов проведенных многоцентровых исследований признано, что результаты хирургического лечения ИБС у женщин несколько отличаются от таковых у мужчин, а выбор между инвазивной и консервативной стратегиями остается противоречивым.

Цель исследования: сравнить эффективность консервативного и инвазивного лечения ОКС у женщин.

Материалы и методы. Выполнен сравнительный ретроспективный анализ эффективности консервативного и инвазивного лечения у 619 женщин с ОКС.

По поводу НС находилось на лечении 413 женщин, средний возраст их составил $69,4 \pm 0,5$ лет. НС в форме впервые возникшей стенокардии диагностирована у 9,8% больных, прогрессирующей стенокардии напряжения – у 82,4%, ранней постинфарктной стенокардии – 7,8%. Среди поступивших преобладали лица с первичной НС, развившейся

без экстракардиальных факторов, IВ и IIВ функциональных классов по классификации Hamn S.W., Braunwald E.A. [16].

При исследовании основных показателей системного гемостаза, липидного, углеводного и азотистого обменов выявлены достоверные показатели гиперфибриногенемия и снижения гематокрита. По данным ЭхоКГ глобальная сократительная способность миокарда (ФВ ЛЖ) составила $53,8\% \pm 0,3\%$.

У 121 (29,3%) женщины с НС выполнена КАГ. По результатам КАГ в 14,6% случаев обнаружены неизмененные коронарные артерии (КА) или гемодинамически незначимый стеноз КА (<50%), гемодинамически значимое 1-сосудистое поражение выявлено у 36% больных, 2-сосудистое и 3-сосудистое – по 23,6%, изолированное поражение ствола левой КА – у 2,2%. Поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) отмечено в 42,7% случаев, огибающей КА (ОА) – 25%, правой КА (ПКА) – 30,1%.

ИМБПСТ диагностирован у 105 женщин, ИМПСТ – у 101; средний возраст больных ИМ составил $69,9 \pm 1,2$. Первичный ИМ переносили 153 пациентки, повторный – 53. В 58,8% случаев установлен передний ИМ, в 34,4% – нижний/задний, в 6,8% – других локализаций. В этой группе больных выявлены изменения в системном гемостазе, которые характеризовались достоверным (относительно нормы) уменьшением гематокрита, числа тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени и повышением содержания фибриногена. Обнаружены достоверные изменения в липидном обмене и отсутствие значимых изменений в углеводном и азотистом обменах. При ЭКГ исследовании в покое патологические изменения в виде нарушений автоматизма, возбудимости и проводимости зарегистрированы в 87,5% случаев; в 25,7% случаев – рубцовые изменения в миокарде, в 65,1% – ишемические. При ЭхоКГ исследовании ФВ ЛЖ в среднем составила $48,9 \pm 0,8\%$, а у 28% поступивших на лечение женщин ФВ ЛЖ была ниже 40%. По данным КАГ гемодинамически значимое 1-сосудистое поражение выявлено у 29,2% обследуемых, 2-сосудистое – у 22,0%, 3-сосудистое – у 48,8%; поражение ПМЖА отмечено в 38,4% случаев, ОА – в 25,7%, ПКА – в 35,9%.

329 пациенткам с НС и 165 с ИМ проведено консервативное лечение в соответствии с рекомендациями по лечению ОКС [17,18].

ТЛТ выполнена только у 9,1% больных ИМПСТ.

Причинами отказа от тромболитика были: в подавляющем числе случаев – поздняя госпитализация (свыше 12 ч. с момента развития ИМ), кроме того, инсульт в анамнезе и артериальная гипертензия с уровнем САД ≥ 180 мм.рт.ст. При проведении ТЛТ в 80% в качестве тромболитика использована стрептокиназа, в 20% – альтеплаза.

ЧКВ подвергнуто 136 женщин: 95 (23%) с НС, 41 (19,9%) с ИМ. У 61,6% оперированных использованы голометаллические стенты, у 38,4% – стенты с лекарственным покрытием.

Статистическая обработка материала проводилась методами вариационной статистики с использованием STATGRAPHICS (Statistical Graphics System; Version: 2.6; Serial Number: 710240) на IBM/AT. Определение существенности различий изучаемых показателей проводили с помощью критерия теста Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая госпитальная летальность при ОКС составила у женщин 10,9%; в группе больных, получавших только медикаментозную терапию – 13,2%, при инвазивном лечении – 2,9%.

Госпитальная летальность при консервативном лечении НС составила 3,4%, ИМ – 26,2%. Высокая летальность при ИМ связана с рядом причин: 25,7% больных переносили повторные ИМ, 36,4% женщин были в возрасте старше 75 лет, у более 80% больных ИМ развился на фоне тяжелой сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, сахарного диабета.

У всех больных, подвергнутых ЧКВ ($n=136$), достигнут коронарный кровоток не менее TIMI III, степень остаточного стеноза в КА не превышала 20%. В среднем одной пациентке имплантировано 1,2 стентов.

У женщин с НС после ЧКВ осложнений, летальных исходов не было.

При выполнении ЧКВ у пациенток ИМ в одном случае (2,4%) развилось осложнение в виде кровотечения из артерии доступа (бедренная артерия) с формированием обширной подкожной гематомы, которое не повлияло на исход; четверо больных (9,75%) умерли. Причинами летальных исходов были острая левожелудочковая недостаточность, не поддающаяся купированию, несмотря на проведение внутриаортальной баллонной

контрпульсации и интенсивной медикаментозной терапии, фатальные нарушения сердечного ритма.

Выводы

Проведенное исследование подтвердило литературные данные о безопасности и эффективности у женщин с ОКС ЧКВ, которые не только уменьшают выраженность симптомов ИБС, но спасают жизнь и предупреждают возникновение кардиальных событий в будущем [19].

Инвазивная стратегия лечения ОКС у женщин, как и мужчин, имеет более высокую эффективность по сравнению с консервативной стратегией: смертность при медикаментозной терапии у больных НС была в 3,3 раза выше, а у больных ИМ в 4,3 раза выше, чем у больных, которым выполнена коронарная ангиопластика со стентированием.

Литература

1. Zucker D. R., Griffith J. L., Beshansky J. R. et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12:79-87
2. Mc Sweeny J. C., Cody M., Crany P. B. et al. Do you know them then you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2001; 15: 26-38.
3. Mehta L. S., Beckie T. M., DeVon H. A., et al.; on behalf of the American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133: 916-947.
4. Чазов Е. И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив.* 2002; 9: 5-8.
5. Aronow W. S. Prevalence of presenting symptoms of recognized acute myocardial infarction and unrecognized healed myocardial infarction in elderly patients. *Am. J. Cardiol.* 1987;60:1182.
6. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D., et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era. // *Eur. Heart J.* 2003; 24: 478.
7. Berger JS, et al. The relative safety and efficacy of clopidogrel in women and men: meta-analysis of 79,613 patients enrolled in CREDO, CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT, and CHARISMA. *Circulation* 2007; 116: 483-489.
8. Berger JS, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 302: 874-882.
9. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women.

Arterioscler Thromb Vase Biol 2002; 22(10): 1668–1673.

10. O'Donoghue M, Boden W.E, Braunwald E, et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Meta-analysis. JAMA. 2008; 300(1): 71-80.

11. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004815.

12. FRagmin and Fastrevascularization during In Stability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet 1999; 354: 708–715.

13. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. Eur Heart J. 2004; 25: 1641-1650.

14. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. A TACTICS-TIMI 18. Circulation 2004;109:580-586.

15. Suwaidi J, Wanlin Y, Williams D., et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those ≥ 3 mm (The National Heart Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 8. – P. 680-686

16. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable

angina revisited. Circulation 2000; 102 (1): 118-122.

17. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J An Col Cardiol 2013; 61:e78-140.

18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 ;37(3):267-315.

19. Berger JS, Brown DL. Impact of gender on mortality following primary angioplasty for acute myocardial infarction. Prog Cardiovasc Dis. 2004; 46: 297–304..

Контакты авторов:

Шамес А.Б.

e-mail: 3hospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-089:616.14:616-005.6

Есипов А.В., Иванов А.В., Пинчук О.В., Образцов А.В.

СТЕНТИРОВАНИЕ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

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

Аннотация. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей является частой патологией, с последующим развитием посттромботического синдрома, который сопровождается выраженной клинической симптоматикой, развитием язв венозной этиологии, ухудшением качества жизни, инвалидизацией и требующий при лечении колоссальных материальных затрат. С развитием эндоваскулярных методов лечения появилась возможность радикально влиять на венозный отток нижних конечностей с помощью реканализации и стентирования пострадавших вен нижних конечностей.

В настоящей публикации приводится клинический пример, выполненного авторами в условиях многопрофильного военного госпиталя, венозного стентирования пациенту 83 лет с посттромботической болезнью вен нижних конечностей, незаживающей язвой венозной этиологии и полиморбидной патологией. Выполнена реканализация подвздошной вены с имплантацией саморасширяющихся стентов типа «SMART». В результате проведенной терапии в течение 2-х месяцев после операции наступила эпителизация язвы со стойкой ремиссией в течение 7 лет.

Восстановление проходимости глубоких вен нижних конечностей является патогенетически обоснованным и приводит к регрессу венозной недостаточности конечности, снижению инвалидизации и улучшению качества жизни больных, в том числе пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: ангиопластика вен, посттромботическая болезнь, посттромботический синдром, саморасширяющиеся стенты, стентирование вен, тромбоз глубоких вен, трофические язвы, хронические заболевания вен.

Esipov A.V., Ivanov A.V., Ptinchuk O.V., Obratstov A.V.

LOWER LIMB VEIN STENTING FOR POST-THROMBOTIC SYNDROME

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

Abstract. Deep vein thrombosis of the lower extremities is a frequent pathology, followed by the development of post-thrombotic syndrome, which is accompanied by severe clinical symptoms. As a result of the development of endovascular treatment methods, it became possible to radically affect the venous outflow of the lower extremities by means of recanalization and stenting of the victims of veins of the lower extremities.

This publication provides a clinical example performed by the authors in a multidisciplinary military hospital, venous stenting of a 83-year-old patient with post-thrombotic vein disease of the lower extremities, non-healing ulcerative venous etiology and polymorbid pathology. An iliac vein was recanalized with implantation of self-expanding SMART stents. As a result of the therapy, within 2 months after the operation, ulcer epithelization occurred with persistent remission for 7 years.

Restoring patency of the deep veins of the lower extremities is pathogenetically substantiated and leads to regression of venous insufficiency of the limb, reduced disability, and improved quality of life for patients, including the elderly and senile.

Keywords: vein angioplasty, post-thrombotic disease, post-thrombotic syndrome, self-expanding stents, stenting of veins, deep vein thrombosis, trophic ulcers, chronic venous diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей является достаточно частой патологией, которая приводит к последующему развитию посттромботического синдрома (ПТС), который сопровождается выраженной клинической симптоматикой, образованием язв, ухудшением качества жизни больных. В 5-10% случаев ПТС протекает тяжело с инвалидизацией работоспособных пациентов мо-

лодого и зрелого возрастов [9]. При этом, традиционно считается, что наиболее тяжелые нарушения венозной гемодинамики возникают при поражении вен подвздошно-бедренного сегмента [6]. Несмотря на определенные успехи консервативного лечения, не менее 20-25% пациентов с ПТС нуждаются в оперативном лечении для коррекции тяжелых проявлений хронической венозной недостаточности [2].

Показания к реконструктивным вмешательствам на глубоких венах возникают при неэффективности первичных оперативных вмешательств на поверхностных и перфорантных венах, при рецидивирующих трофических язвах [7,10]. На протяжении нескольких десятилетий единственным эффективным способом восстановления венозного оттока по глубокой венозной системе, была операция перекрестного венозного бедренно-бедренного шунтирования при односторонних окклюзиях подвздошных вен [3].

Только последние годы, в связи с развитием методов эндоваскулярной хирургии, возможности сосудистой хирургии в лечении патологии магистральных сосудов таза и нижних конечностей значительно возросли [1]. В том числе, появилась возможность радикально влиять на венозный отток с помощью реканализации и стентирования вен нижних конечностей [2,4,7]. Впервые сообщил о рентгенэндоваскулярном стентировании при остром тромбозе глубоких вен A. Bergeretal, в 1995 г. [5]. С этого времени в литературе стали появляться сообщения об использовании рентгенэндоваскулярной методики для восстановления проходимости крупных вен. Тем не менее, многие вопросы остаются предметом дискуссии: возможности имплантации венозного стента ниже уровня паховой складки, медикаментозная поддержка проходимости реканализированного сегмента, показания к вмешательству и другие [2,8].

Учитывая актуальность вопроса в современных условиях считаем целесообразным поделиться собственным опытом использования методов эндоваскулярной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

В многопрофильном военном госпитале ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ было выполнено 8 рентгенэндоваскулярных вмешательств на глубокой венозной системе. Среди больных 6 (75%) было мужчин, остальные 2 (25%) – женщины. Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 23$ лет. По уровню нарушения венозного кровотока в 5 случаях была поражена общая подвздошная вена и в трёх - наружная подвздошная вена. Срок от острого тромбоза до оперативного вмешательства составил от 1 месяца до 11 лет. Причинами поражения вен явились: идиопатический тромбоз (3), длительный постельный режим вследствие перенесенного оперативного вмешательства по поводу другой патологии (3), и травма костей конечности с длительной иммобилизацией (2). У 3 больных отмечался рецидивирующий характер тромбоза глубоких вен. Непосредственный технический успех эндоваскулярного вмешательства был достигнут в 7 случаях. У одного пациента

попытка реканализации вены привела к перфорации стенки сосуда, эндоваскулярная операция была прекращена.

В качестве примера приводим клинический случай успешной эндоваскулярной реконструкции у пациента 83 лет. Больной Ц., и/б 21991 обратился в госпиталь с жалобами на рецидивирующую язву левой голени с выраженным болевым синдромом. Десять лет назад перенес острый тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. В 2009 году перед протезированием тазобедренного сустава пациенту был имплантирован кава-фильтр. В дальнейшем сформировалась посттромботическая болезнь, в течении последних лет неоднократно открывались язвы на левой голени. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно.

Обследование больного перед операцией включало оценку показателей свертывания крови, дуплексное сканирование вен, визуализацию венозного поражения с помощью магниторезонансной томографии и компьютерной флебографии.

При ультразвуковом ангиосканировании кава-фильтр типа «песочные часы», находится в правильной позиции, проходим. Левая наружная подвздошная вена при цветовом доплеровском картировании фрагментарно окрашивается от уровня каудальной трети. Стенки левых подвздошных вен уплотнены, утолщены, ригидные при компрессии. Визуализируются пристеночно расположенные тромботические массы гиперэхогенной плотности.

По результатам рентгенконтрастной ангиографии кава-фильтр проходим, имеется окклюзия левой наружной подвздошной вены, через коллатерали заполняется левая общая подвздошная вена (рис.1).

Учитывая результаты исследований, наличие длительно незаживающей язвы в области левой внутренней лодыжки, отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения, консилиумом принято решение выполнить реканализацию подвздошной вены.



Рис. 1. Исходная флебограмма левых наружной и общей подвздошных вен, и их коллатералей. Больной Ц. 83 года, и/б 21991. Стрелки указывают на протяженную окклюзию левой наружной подвздошной вены.

Выбор доступа для антеградной реканализации был определен уровнем поражения – через левую бедренную вену. Оперативное вмешательство проводилось под местной анестезией Sol. Novocaini 0,5% – 20,0 мл. Пункцирована левая бедренная вена и по проводнику установлен интродьюсер 6 Fr¹. Выполнена реканализация левой наружной подвздошной вены гидрофильными проводниками (D=0,018» и D=0,035») (рис.2). Предилатация баллонном 5,0 – 100,0 мм (рис.3), с последующей имплантацией саморасширяющихся стентов «SMART»¹ 12,0 – 60 мм и 10 – 80 мм. Постдилатация баллонном 8,0 – 60,0 мм, давлением в 12 атмосфер (рис.4). По окончании локализация стентов правильная, просвет вены восстановлен, признаков диссекции интимы не определяется (рис.5).

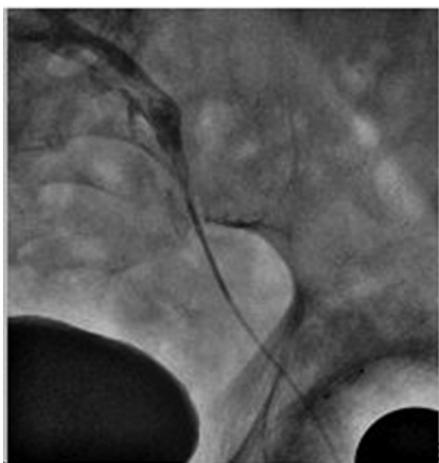


Рис. 2. Флебограмма. Тот же пациент. Этап реканализации левой НПВ диагностическим проводником и катетером, под контролем контрастного вещества.

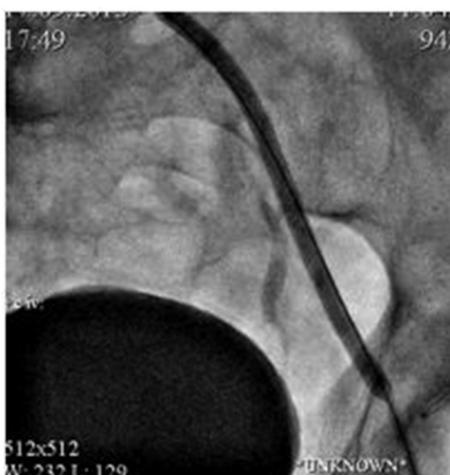


Рис. 3. Рентгеноскопия. Этап преддилатации баллонным катетером в зоне окклюзии левой НПВ

¹ SMART – *Shape Memory Alloy Recoverable Technology* – Технология восстановления формы с памятью

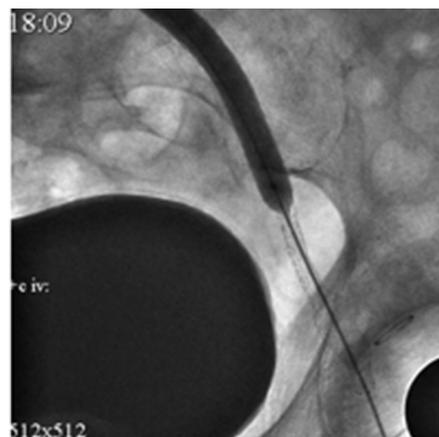


Рис. 4. Рентгеноскопия. Этап постдилатации в стентах.

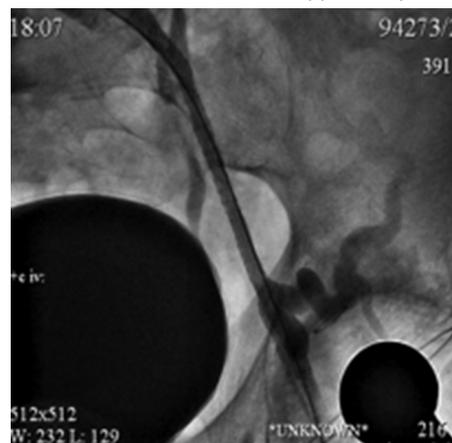


Рис. 5. Контрольная флебограмма. Просвет вены восстановлен.

В результате рентгеноэндоваскулярного стентирования, в течение 2-х месяцев после операции наступила эпителизация язвы со стойкой ремиссией – наблюдение в течение 1 года. Уменьшение отека и выраженности болевого синдрома. При контрольном ультразвуковом исследовании (через год) в просвете левой наружной подвздошной вены ранее имплантированные стенты – проходимы, кровоток фазный, при ЦДК окрашивается полностью. Наблюдение в течение последующих 7 лет показало, что кровоток в венах не изменился, язва голени не обострялась (рис. 6). На ее месте сохраняется гиперемия кожных покровов без выраженных клинических проявлений.



Рис. 6. Состояние места язвенного дефекта левой голени через 7 лет после реканализации и стентирования подвздошной вены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление проходимости глубоких вен нижних конечностей является патогенетически обоснованным и приводит к регрессу венозной недостаточности конечности, заживлению трофических язв, снижению инвалидизации и улучшению качества жизни больного.

Проходимость подвздошных вен при их окклюзии или гемодинамически значимом стенозе может быть восстановлена эндоваскулярной ангиопластикой со стентированием. Наше наблюдение показало, что рентгенэндоваскулярные вмешательства на венах выполнимы у полиморбидных пациентов старческого возраста с хорошим клиническим эффектом как в ближайший (12 месяцев), так и в отдаленный период (7 лет) при адекватной антитромботической терапии.

Литература

1. Пинчук О.В., Кохан Е.П., Образцов А.В., Иванов А.В., Минин К.Ю. Госпитальная медицина наука и практика. Т1 №2 2019. С. 27-30.
2. Покровский А.В., Градусов Е.Г., Игнатьев И.М. Реконструктивные и эндоваскулярные операции на глубоких венах при посттромботической болезни: учебное пособие для врачей. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО. – 2016. – 80 с.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 14-17.
4. Сонькин И.Н., Борсук Д.А., Фокин А.А. Стентирование кальцинированного илиофemorального венозного сегмента при посттромботическом синдроме // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Том 25, №1. – С. 82-86.

5. Berger A., Jaffe J.W., York T.N. Iliac compression syndrome treated with stent placement // J Vasc Surg. – 1995. – Vol. 21, N 3. – P. 510-514.
6. Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one-to-six year follow-up // J. Vasc. Surg. – 1995. – Vol. 21, N 2. – P. 307-312.
7. Khanna A.K., Singh S. Postthrombotic Syndrome: Surgical Possibilities // Thrombosis. – 2012 – Vol. 2012, Article ID 520604. – P. 1-7.
8. Neglen P, Tackett TP, Jr, Raju S. Venous stenting across the inguinal ligament // J Vasc Surg. – 2008. – Vol. 48, N 5. – P. 1255-1261.
9. Prandoni P, Kahn S.R. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress // Br J Haematol. – 2009. – Vol. 145, N 3. – P. 286-295.
10. Wittens C., Davies A.H., Baekgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S. et al. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2015. – Vol. 49, N 6. – P. 678-737..

Контакты авторов:

Иванов А.В.

e-mail: angioiva@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-076:616-006.66

Дора Кормос, Иштван Такач

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКИХ

Центральная и учебно-клиническая больница Боршодского уезда кафедры внутренних болезней

Аннотация. В легких часто развиваются злокачественные новообразования первичного или вторичного (метастатического) происхождения. Злокачественные опухоли легких гетерогенны, для гистологической классификации используется система Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): основными группами являются эпителиальные, мезенхимальные, лимфогистиоцитарные, эктопические и метастатические опухоли легких. 95% первичных злокачественных опухолей легких имеют эпителиальное происхождение (карцинома), остальные 5% включают мезенхимальные опухоли и лимфомы. Гистологически карциномы легких можно разделить на подгруппы, это аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, нейроэндокринная карцинома и крупноклеточная карцинома. На основании клинического поведения и стратегии лечения выделяют две группы: мелкоклеточный рак легкого /SCLC/, к которым относятся нейроэндокринные новообразования легкого и немелкоклеточный рак легкого /NSCLC/. Группа NSCLC имеет другие подтипы, это аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак легких.

Ключевые слова: опухоль легких, аденокарцинома, молекулярные маркеры.

Dora Kormos, Istvan Takacs

THE STUDY OF MOLECULAR MARKERS IN PULMONARY ADENOCARCINOMA

Borsod County Central and Teaching Hospital Department of Internal Medicine

Abstract. The lung often develops malignant neoplasms with primary or secondary (metastatic) origin. Malignant lung tumors are heterogeneous, for histological classification the system of World Health Organization (WHO) is used: main groups are epithelial, mesenchymal, lymphohistiocytic, ectopic and metastatic lung tumors. 95% of primary malignant lung tumors have epithelial origin (carcinoma), the remaining 5% include mesenchymal tumors and lymphomas. Histologically pulmonary carcinomas can be divided into subgroups, these are adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma. Basing on clinical behavior and treatment strategy two groups are distinguished: small cell lung cancer /SCLC/, belongs, these are the neuroendocrine neoplasms of the lung and non-small cell lung cancer /NSCLC/. The NSCLC group has other subtypes, these are adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell lung cancer.

Keywords: lung tumor, adenocarcinoma, molecular markers.

Венгрия является мировым лидером по смертности от рака легких. Лечение рака легких по-прежнему представляет собой сложную задачу в настоящее время, поскольку его симптомы проявляются относительно поздно, и во время диагностики он часто метастазирует. Пятилетняя выживаемость невелика. В 20 веке частота плоскоклеточного рака была самой высокой, но в настоящее время аденокарцинома является наиболее часто диагностируемым гистологическим подтипом, и ее частота постоянно растет. В результате этого изменения все больше исследований было сосредоточено на онкогенных мутациях этой группы. Молекулярная диагностика, такая как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), играет более важную роль в диагностике рака легких.

ПЦР используется для скрининга ДНК после гомогенизации гистологического образца. Гомогенизация уничтожает узнаваемую структуру ткани, из исходной гомогенированной ткани образуется жидкая смесь и из которой получают очищенные нуклеиновые кислоты. ПЦР это прямой процесс копирования ДНК и амплификации (размножения) скопированной последовательности в пробирке. Размноженные участки (фрагменты) ДНК помещают в гель, в котором исследуется их миграция от линии старта, зависящая от размера и заряда фрагментов. По окончании миграция исследуемых последовательностей сравнивается с миграцией известных фрагментов. Для визуализации этого процесса используются специальные красители. Полученный результат фотографируется.

В результате флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) исследуются хромосомные aberrации в исходной тканевой среде (*in situ* – на месте). ДНК-зонд, меченный флуоресцентным красителем, гибридизуется со своей комплементарной последовательностью в гистологическом образце. Если образец имеет хромосомную aberrацию, ее можно обнаружить с помощью флуоресцентного микроскопа по окончании реакции.

В случае легочной аденокарциномы 90% мутаций происходит в K-Ras/Kirsten саркомы крыс/ (Экзон 2 и экзон 3 точечные мутации) и EGFR /рецептор эпидермального фактора роста/(Экзон 19 делеция и Экзон 21 точечная мутация). Генетические мутации EGFR и KRas являются взаимоисключающими. Третья распространенная мутация - это ALK/ анапластическая лимфома киназа / транслокация на коротком плече хромосомы 2. Благодаря инверсии может быть обнаружено слияние с геном EML4, что вызывает конститутивную активность тирозинкиназы.

Выявление генетических дефектов имеет прогностическое и терапевтическое значение. Дефекты генов EGFR и ALK стали мишенями противоопухолевого лечения. Были разработаны новые агенты-ингибиторы тирозинкиназы /TKI/. Эти препараты подавляют функцию аномально активированных EGFR и ALK. Они атакуют определенные раковые клетки и останавливают их рост. Обнаружение мутации KRas не имеет терапевтического значения. Белок K-Ras подключается к каскаду трансдукции сигнала, опосредованному ALK/EGFR. В случае ингибирования ALK / EGFR опосредованных путей он может поддерживать каскад активным. Если опухолевые клетки обладают мутацией K-Ras, то они в первую очередь устойчивы к биологическим агентам.

Основой лечения является адекватная патологическая диагностика. В качестве первого шага необходимо подтвердить гистологический подтип опухоли легкого. Если результатом является аденокарцинома, то следующим этапом является молекулярное тестирование. Молекулярные исследования очень дороги, только крупные венгерские медицинские центры имеют хорошо оборудованные лаборатории. В Венгрии нет стандартного руководства по молекулярному тестированию, поэтому используются международные рекомендации. Мутации EGFR и KRas обычно тестируются первыми, и, если дикий тип подтверждается в обоих случаях, можно определить транслокацию ALK.

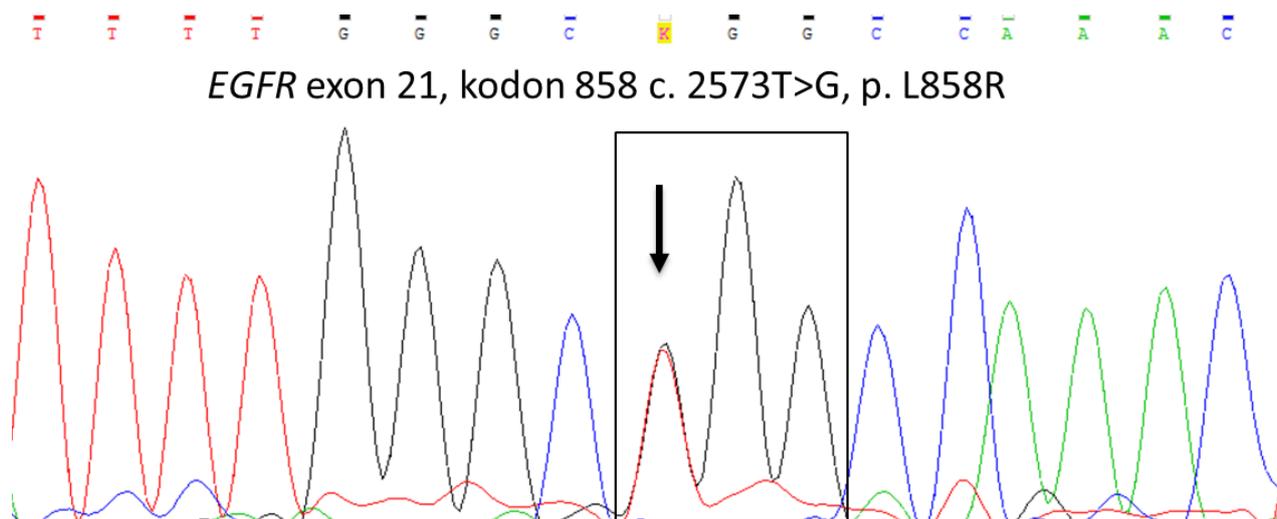
В нашем исследовании мы использовали базу данных аденокарциномы легких молекулярной лаборатории Института патологии Дебрецена. С 1 августа 2014 года до 31 августа 2016 года. Обследовано 215 образцов аденокарциномы легких, отбор проб проводили в клиническом центре Дебрецена. Исследуемые образцы включали цитологические и гистологические образцы (биопсия и хирургическая подготовка). Изучение мутаций гена EGFR потребовалось в 208 случаях. В 210 случаях была исследована мутация K-Ras, а в 82 случаях-транслокация ALK. В качестве первого этапа исследования активирующей мутации EGFR и мутации K-Ras был применен метод ПЦР (полимеразной цепной реакции), мы использовали традиционное секвенирование по Sanger. Если этот тест имел отрицательный результат, транслокацию ALK исследовали иммуногистохимией и FISH методом одновременно.

Частота мутаций генов при аденокарциноме легких



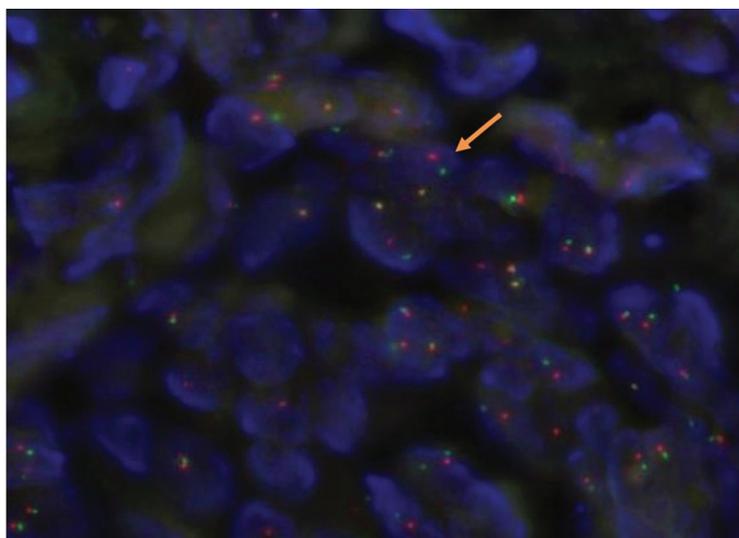
Используя лабораторную базу данных по аденокарциноме легких, мы ретроспективно исследовали, зависела ли частота мутаций от типа образца (гистологического или цитологического) и увеличивалась ли частота мутаций на более высокую частоту опухолевых клеток в случае гистологических образцов.

Мутации гена EGFR были обнаружены в 7,2% случаев, мутации K-RAS-в 16,4%. Достоверных различий в частоте встречаемости мутаций в разных типах выборки не было. Ни мутация EGFR, ни мутация KRAS не были описаны в гистологических образцах при частоте опухолевых клеток менее 10%. Мутация наблюдалась в небольших биоптатах при минимальной частоте опухолевых клеток 15%, а в хирургических препаратах – не менее 10%. Транслокация ALK была обнаружена в 6,1% образцов, частота опухолевых клеток должна была составлять не менее 40%.



EGFR exon 21, kodon 858 с. 2573T>G, p. L858R

На рисунке показано молекулярное исследование EGFR (Экзон 21 точечная мутация). Локус мутации должен находиться в кодоне 858 (обрамленная часть на рисунке). Кривые – это основания ДНК: красный – тимин, черный – гуанин, зеленый – аденин, синий – цитозин. В этом случае имеет место точечная мутация (замена тимина на гуанин), признаком которой является двойная контурная кривая.



На рисунке показано исследование транслокации ALK с помощью флуоресцентной микроскопии. Ядро голубое, внутри ядра есть красный и зеленый сигналы. Эти сигналы являются исследуемыми локусами генов. Эти локусы должны быть близки друг к другу. Оранжевая стрелка показывает диссоциацию исследуемых локусов, что означает транслокацию ALK.

	EGFR мутация	K-Ras мутация	ALK транслокация
число исследованных образцов	208	210	82
частота выявленных дефектов генов	7,2%	16,4%	6,1%
самое низкое число опухолевых клеток, при котором был обнаружен дефект гена	15%	10%	40%

Установлено, что при аденокарциноме легкого частота мутаций не зависит от типа образца, а в гистологических образцах обнаружение мутации происходит не чаще, чем при увеличении количества опухолевых клеток. Ниже 10 % уровня опухолевых клеток обнаружить дефекты генов не удалось, в этом случае аналитический метод недостаточно чувствителен.

Существует несколько вариантов решения проблемы:

1. Повторное взятие проб: это инвазивная процедура, с большими издержками либо для пациента, либо для клинициста. У большей части пациентов имеется плохой общий и сердечно-легочной статус, поэтому важно учесть риски и выгоды, чтобы получить правильные показания для повторного взятия пробы.

2. *вырезка*: означает выделение части образца, содержащей злокачественные опухолевые клетки в более высокой концентрации. Этот процесс очень трудоемкий, образец может быть поврежден.

3. Секвенирование Следующего Поколения (NGS): это более чувствительные методы ПЦП при определенных концентрациях ДНК, но это более дорогостоящий метод, чем секвенирование по Sanger.

4. *жидкая биопсия*: при метастазировании опухоли опухолевые клетки попадают в кровоток. Во время сбора периферической крови фрагменты ДНК из опухолевых клеток могут быть выделены, проанализированы и оценены. Концентрация ДНК низкая, NGS достаточна для исследований, но этот метод не распространен в Венгрии.

Молекулярные исследования имеют не только диагностическое значение, но и определяют возможность проведения эффективной терапии и прогноз. Если молекулярный тест дает положительный результат, можно использовать биологическую терапию. TKI-s (ингибиторы тирозинкиназы) можно применять при химиотерапии первой линии при обширной стадии аденокарциномы легких в качестве монотерапии. Гефитиниб и эрлотиниб – первое поколение ингибиторов EGFR и TKI-s, афатиниб – препарат второго поколения. При обнаружении транслокации ALK активность белка слияния может быть ингибирована кризотинибом. Эти препараты увеличивали медиану выживаемости с 6 до 10 месяцев по сравнению с полициклической химиотерапией на основе препарата платины. Они обладают относительно избирательным действием на малигнизированные клетки, поэтому профиль их побочных эффектов значительно более благоприятен, и они значительно улучшают качество жизни. Лечение очень дорогое, поэтому для эффективной терапии необходимы скрининг и точная гистологическая и молекулярная диагностика. Важно сделать правильный отбор проб, хранить и транспортировать образец без ущерба для лаборатории. Образцы с низкой частотой опухолевых клеток должны быть отобраны, и обратная связь с клиницистом важна для принятия решения о возможности повторного отбора. Кроме того, также важна экономия образцов, поскольку в будущем могут потребоваться другие испытания или исследования в связи с быстрым развитием молекулярной генетики.

Литература

1. A Yap T, Popat S. (2014) Toward precision medicine with next-generation EGFR inhibitors in non-small-cell lung cancer, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 7: 285-295
2. A Yousem S. (2012) Role of molecular studies in the

diagnosis of lung adenocarcinoma, *Modern Pathology* 25: S11-S17

3. Arteaga C. L. (2006) EGF receptor mutations in lung cancer: From humans to mice and maybe back to humans, *Cancer Cell* 421-423

4. D Siegelin M., C Borczuk A. (2014) Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma, *Laboratory Investigation* 94: 129-137

5. Goldstraw P.; Ball D.; R Jett J. és mtsai (2011) Non-small-cell lung cancer, *Lancet* 378: 1727-1740

6. Hasleton P., Flieder D. B. (2013) *Spencer's Pathology of the lung* 6. edition

7. Khoo C., Rogers T.M., Fellowes A. és mtsai (2015) Molecular methods for somatic mutation testing in lung adenocarcinoma: EGFR and beyond, *Transl Lung Cancer Res* 4(2):126-141

8. Kopper L., Tímár J., Becságh P., Nagy Zs. (2015) Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4.

9. Mitsudomi T., Yatabe Y. (2007) Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer, *Cancer Sci* 98: 1817-1824

10. Moldovay J., Ostoros Gy. (2016) Támadás helyett övédelem – Immunterápia a tüdőrákban, *Magyar Onkológia* 60:28-33

11. Ostoros Gy., Bajcsay A., Balikó Z. és mtsai (2012) A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei, *Magyar Onkológia* 56:114-132

12. Revannasiddaiah S., Thakur P., Bhardwaj B. és mtsai (2014) Pulmonary adenocarcinoma: implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification, *J Thorac Dis* 6(S5): S502-S525

13. Ryska A., Dziadziuszko R., Olszewski W. és mtsai (2015) A tüdőrák molekuláris diagnosztikája, *Magyar Onkológia* 59: 259-266

14. Székely E., Istók R., Székely T. és mtsai (2014) Az aspirációs citológia szerepe a daganatdiagnosztikában, *Magyar Onkológia* 58: 311-323

15. Travis W. D., Brambilla E., Noguchi M. és mtsai (2011) International Association or the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma, *J Thorac Oncol* 6: 244-285

16. Travis W. D., Brambilla E., Nicholson A. G. és mtsai (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors, *J Thorac Oncol* 10: 1243-1260

17. Tímár J. (2014) A tüdőrák molekuláris patológiai vizsgálatnak feltételei, *Magyar Onkológia* 58: 139-142

18. Yoshizawa A., Sumiyoshi S., Sonobe M. és mtsai (2013) Validation of the IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations, *J Thorac Oncol* 8: 52-61.

Контакты авторов:

Иштван Такач.

e-mail: stevenweavermd@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 612.42:616-08:616.36-004

Карандин В.И.¹, Царев М.И.², Нагаев Р.М.³, Хлобыстов В.А.¹

ДЕТОКСИКАЦИЯ ЛИМФЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

¹ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область²ГБУ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы³ООО «Нейро-клиника» Юсуповская больница

Аннотация. Цирроз печени – это наиболее тяжелое заболевание, требующее серьезного и длительного лечения, в том числе с использованием экстракорпоральных методов. В работе представлен анализ истории болезни 43-х пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, которых перевели в хирургический стационар в связи с бесперспективностью дальнейшего консервативного лечения и ухудшением тяжести состояния, которым в разные периоды проводились различные экстракорпоральные методы лечения. В сравнительной оценке этих методов, предпочтение отдано лимфогенному направлению. Показано, что применяемые лимфогенные методы лечения цирроза печени с портальной гипертензией у самой тяжелой категории больных, которым, в сущности, отказано в хирургическом пособии по декомпрессии портальной системы, позволили стабилизировать общее состояние, уменьшить проявление печеночной энцефалопатии, асцита, улучшить качество жизни.

Ключевые слова: цирроз печени, грудной проток, канюляция, лимфа, детоксикация, диурез, печеночная энцефалопатия.

Karandin V.I.¹, Tsarev M.I.², Nagaev R.M.³, Khlobystov V.A.¹

DETOXICATION OF LYMPH IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS

¹FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk.²State budgetary institution city clinical hospital named after N.I. Pirogov Moscow City Health Department,³Limited Liability Company «Neuro-clinic» Yusupov hospital

Abstract. Cirrhosis of the liver is the most serious disease that requires serious and effective treatment. The paper presents an analysis of the medical history of 43 patients with liver cirrhosis and portal hypertension, which are associated with the futility of further conservative treatment and worsening severity of the condition, which lead to various extracorporeal treatment methods. In a comparative assessment of these methods, preference is given to the lymphogenous result. It was shown that the lymphogenous methods used to treat liver cirrhosis with portal hypertension in the most severe category of patients, who, in fact, were denied surgical aid for decompression of the portal system, allowed to stabilize the general condition, reduce the manifestation of hepatic encephalopathy, ascites, and improve the quality of life.

Keywords: cirrhosis of the liver, thoracic duct, cannulation, lymph, detoxification, diuresis, hepatic encephalopathy

В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения.

Цирроз печени с портальной гипертензией наиболее тяжелая форма патологии, при которой печень уже не в состоянии полноценно осуществлять антитоксическую функцию. Создаются условия для накопления большого количества различных токсических веществ (аммиака, глутамин-глутамата, стероидов, жирных кислот и др.) в жидкостных биологических средах организма. Развитие внепеченочных или внутриорганных шунтов приводит к проявлениям экзогенной интоксикации метаболитами кишечного пищеварения, главным

образом белкового происхождения (фенолы, индолы, скатолы, аминокислоты), которые поступают в общий круг кровообращения, минуя печень [1; 2; 6; 9; 11; 15; 20]. Помимо этого, нарушение пигментной функции печени приводит к повышению содержания билирубина в тканях и сыворотке крови. Последний может подавлять внутриклеточные процессы биологического окисления, в основе которых лежит угнетение тканевого дыхания митохондрий и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования, ингибирующий эффект билирубина нарастает параллельно повышению его содержания [10; 16; 19]. Так, в пределах концентрации билирубина от 34 до 342 мкмоль/л тканевое дыхание угнетается соответственно на 25-100%.

Одновременно в сыворотке крови увеличивается содержание провоспалительных цитокинов. Считается, что все эти вещества, накапливаясь в плазме, нарушают основные метаболические функции организма; выражающиеся в развитии печеночной энцефалопатии, отека головного мозга, комы, почечной недостаточности, отека легких, коллапса и др.

Ранняя коррекция интоксикационного синдрома крайне важна в терапии печеночной недостаточности, т.к. прогрессирующая эндотоксемия реализуется в таких клинических синдромах, как септический шок, полиорганная недостаточность и является ведущей в клинике синдрома системного воспалительного ответа [1].

Предприняты значительные усилия по разработке экстракорпоральных методов временной поддержки функций печени, обеспечивающих выигрывш во времени, достаточный для восстановления поврежденных гепатоцитов, либо для подготовки и проведения ортотопической трансплантации печени.

Из экстракорпоральных методов лечения, основанных на применении неклеточных технологий, апробированы обменные переливания крови, гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез, гемосорбция и альбуминовый диализ системы «MARS-искусственная печень» [4; 7; 12; 16].

Механизм благоприятного терапевтического эффекта обменного переливания крови может объясняться удалением из организма больного вместе с кровью токсических субстанций и восполнением недостающих метаболитов, продуцируемых печенью. По данным мировой статистики считается, что обменное переливание крови более эффективно при острых, чем при хронических поражениях печени.

Гемодиализ, гемофильтрация – удаление электролитов и низко- и средне молекулярных водорастворимых веществ, токсинов через полупроницаемую мембрану, в том числе возможно и удаление избыточной жидкости в кровеносном русле. Плазмаферез – удаление плазмы крови с замещением её белковыми, коллоидными или кристаллоидными растворами. Гемосорбция – это контакт крови с разного рода сорбентами по удалению поляризованных низко- и средне молекулярных веществ токсического происхождения. Применение альбуминового диализа системы «MARS-искусственная печень» в последнее время – это современная инновационная система, наиболее перспективное направление, открывающее большие перспективы в лечении сложной печеночной патологии.

Однако все эти методы кроме положительных моментов, направленных на решение поставленных задач, имеют целый ряд недостатков и про-

тивоказаний, связанных с физико-химическими механизмами методов и методиками проведения процедур (табл. 1).

Опыт их применения в полной мере не соответствует требуемым задачам. Порою это низкая селективность, приводящая к удалению ряда важных субстанций (печеночный фактор роста, различные витамины, гормоны, аминокислоты и др.), неспособности выводить многие белковосвязанные токсины, относящихся к классу средних молекул. Использование этих методов усиливало риск кровотечения, способствовало развитию гипотензии, гиповолемии и нарушений сердечного ритма, вызванных ацидозом, анемией, изменением электролитного состава крови и сопровождалось изменениями свертывающей системы крови, механическим воздействием на ее форменные элементы [3; 4; 7; 13]. Исходно все эти методы детоксикации работают с кровью, а при циррозе и портальной гипертензией, эта основная среда претерпевает большие изменения и находится в состоянии гиповолемии. Добиться в таких условиях уменьшения асцита, полисерозита, отеков нижних конечностей и туловища, анасарки бывает край трудно и порою невозможно. Все перечисленное значительно ограничивает возможности проведения методов экстракорпоральной детоксикации крови при в лечении портального цирроза печени.

Каким же требованиям должны удовлетворять методы детоксикации организма при лечении печеночной недостаточности? Идеальные методы детоксикации при печеночной недостаточности должны обладать следующими свойствами:

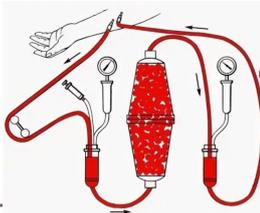
- выведение как водорастворимых, так и белково-связанных токсинов;
- воздействовать на жидкостное депо организма (асцит, полисерозит, отеки нижних конечностей и туловища, анасарка) с целью его уменьшения или ликвидации;
- поддержание кислотно-основного и электролитного баланса;
- отсутствие гемодинамических нагрузок (ударов) при проведении лечебных процедур;
- возможность длительного проведения процедуры с сохранением ее эффективности на длительный срок.
- минимальное количество побочных эффектов и осложнений.

Лимфатическая система наиболее физиологична в этом вопросе и приспособлена к обеспечению активной детоксикации и своевременной коррекции гомеостаза. К лимфогенным методам лечения при острой и хронической печеночной недостаточности относятся высокообъемные лимфосорбция, лимфофильтрация, лимфодиализ, лимфаферез.

Для детоксикации организма при нарушении функции печени наружное дренирование ГП применено в 1963г. А. Dumont и соавт.

Таблица 1

Основные недостатки методов экстракорпорального очищения крови при лечении печёночной недостаточности

	Гемодиализ	- не выводятся токсические вещества, связанные с белками крови, также средне- и крупномолекулярные токсины.
	Плазмаферез	- невозможность проведение многократных высокообъемных процедур, связанных с низким содержанием белка; - кратковременный эффект; - низкая эффективность после удаления одного ОЦП; - опасность развития осложнений.
	Гемосорбция	- невозможность проведения продленных и часто повторяемых сеансов; - низкая селективность сорбентов; - опасность развития осложнений; - непродолжительный положительный эффект.
	Гемофильтрация	- сложность проведения процедуры в условиях гемоконцентрации (постоянный прием диуретиков), удаления средне- и крупномолекулярных токсинов; - невозможность или трудность ликвидации асцита, полисерозита, анасарки, отеков нижних конечностей и туловища; - трудности выполнения протокольных процедур.
	Альбуминовый диализ системы «MARS-искусственная печень»	- MARS – молекулярная адсорбирующая рециклирующая система, несмотря на сложность проведения процедуры, она оказалась наиболее эффективной в лечении печеночной недостаточности по удалению токсических продуктов и билирубина; - второй основной момент – это дорогостоящая процедура, которая стоит 18000-20000 руб., поэтому применение в какой-то степени ограничено; - третий, уже отрицательный момент – это трудности ликвидации асцита, полисерозита, анасарки, отеков нижних конечностей и туловища.

Грудной проток является основным коллектором лимфы, выполняет дренажную функцию тканевых пространств, обладает собственной всасывательной способностью, доставляя в кровь липиды и липопротеиды, антитела, иммунокомпетентные клетки, а при печеночной недостаточности – недоокисленные продукты клеточного распада, токсины, коллоидные растворы плазменного белка, вазоактивные полипептиды, биогенные амины, осколки белковых молекул [2; 5; 7; 8; 14]. При адекватном лимфооттоке у человека за сутки выделяется 3-3,5 литров лимфы. В случае, если у него спровоцирована печень в силу каких-либо заболеваний или есть перегрузка правых отделов сердца, то лимфоотток может увеличиваться до 5-7-12 и более литров.

Всем больным перед операцией на ГП выполня-

лось УЗИ архитектоники терминального отдела ГП с целью уточнения расположения, взаимоотношения с венозной системой и определения его размеров. После операции канюлирования ГП с целью эксфузии лимфы и в последующем ее детоксикации при печеночной недостаточности необходимо не только стремиться к максимальному удалению токсических веществ, избыточного содержания жидкости, но и к восполнению абсолютных белковых потерь, компенсации энергетических затрат организма.

Анализ определенных преимуществ и недостатков различных методов клеточной и эфферентной терапии позволяет не только оценить предшествующий опыт при лечении заболеваний печени, но и подойти к разработке новых, более эффективных методов лечения.

В период с октября 2005 года по июнь 2017 года в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого находилось на лечении 178 больных циррозом печени с портальной гипертензией, которым выполнены различные методы экстракорпорального лечения. Среди них было 152 (85,4%) мужчин и 26 (14,6%) женщин. Согласно модифицированной классификации степени тяжести цирроза Child-Pugh больные распределились следующим образом: класс В – 86(48,3%) больных, класс С – 92(51,7%). У 63 (35,4%) больных цирроз печени развился на фоне хронического алкоголизма, у 115 (64,6%) была вирусная этиология цирроза.

В лечении 40 (22,5%) больных проводили детоксикацию крови различными методами: гемофильтрация у 7 (3,9%), гемосорбция у 6 (3,4%), плазмаферез у 5 (2,8%), гемодиализ у 1 (0,5%) больного и альбуминовый диализ системы «MARS-искусственная печень» у 2 (1,1%) пациентов.

Детоксикация лимфогенными методами выполнена у 157 (88,2%) больных: операции на терминальном отделе ГП: дуктолиз у 9 (5,1%), канюляция ГП и лимфосорбция с применением ручных сорбционных методов у 51 (28,6%), наложение ЛВА у 68 (38,2%), формирование хронической лимфовенозной фистулы (ХЛВФ) с применением аппаратной централизации потока лимфы у 29 (16,3%) больных.

Для сравнительной оценки эффективности наложения ЛВА и применением метода аппаратной централизации потока лимфы анализу были подвергнуты истории болезней 43-х пациентов с циррозом печени, которых перевели из терапевтических отделений госпиталя в хирургический стационар в связи с бесперспективностью дальнейшего консервативного лечения и ухудшением тяжести состояния. Среди оперированных больных было 38 (90,5%) мужчин и 5 (9,5%) женщин, средний возраст всех пациентов составил $46,5 \pm 14,7$ (табл. 2).

У всех (100%) наблюдаемых нами больных отмечался асцит. В 10 (23,3%) наблюдениях он сочетался с отеками нижних конечностей, а у 7 (16,3%) пациентов с экссудативным плевритом. При определении стадии асцита мы руководствовались принципами, лежащими в основе классификации П.Н. Напалкова и С.А. Апаковой (1971), выделявшими транзиторный, прогрессирующий и дистро-

фический асцит. Длительность заболевания с первичного обращения к врачу по поводу асцита у всех больных составила от 1 до 3-х лет.

У всех больных отмечалась общая слабость, снижение веса, боли в верхних отделах живота. При осмотре у 34 (79,1%) пациентов выявлена гепатоспленомегалия, гиперспленизм был у 28 (65,1%) больных. При эндоскопическом исследовании у 43 (100%) больных отмечено варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности и у 7 (16,3%) – вен дна желудка. У 6 (13,9%) больных в анамнезе отмечены пищеводно-желудочные кровотечения. В целях профилактики этого осложнения в предоперационном периоде всем больным было выполнено эндоскопическое легирование варикозно-расширенных вен пищевода. Сопутствующие заболевания имелись у всех больных. В структуре сопутствующих заболеваний основное место занимали: ишемическая болезнь сердца – у 25 (58,1%) пациентов, хронические гастроэнтерологические заболевания – у 27 (62,8%), хронические заболевания легких – у 9 (20,9%), хронические заболевания печени и почек – у 10 (23,3%). У 18 (41,8%) больных была выявлена патология двух органов и систем, у 5 (11,6%) – трех и более. Степень печеночной недостаточности определяли согласно классификации С. Child, J. Turcotte (1964), модифицированной R. Pugh и соавт. (1973).

Обобщая представленную характеристику клинических проявлений заболевания, следует отметить, что находившиеся на лечении в клинике пациенты относятся к наиболее тяжелому контингенту больных циррозом печени, которым проведение радикальных операций, направленных на снижение портальной гипертензии, было противопоказано.

Все больные были разделены на две сравниваемые между собой группы, которые по возрасту, полу, тяжести заболевания, объему проводимой базовой консервативной терапии практически не отличались друг от друга. Отличие между группами состояло только в том, что больным I группы (22 пациента – 19 (86,4%) мужчин и 3 (13,6%) женщины) выполнено внутреннее дренирование ГП, т.е. наложение ЛВА, а больным II группы (21 пациент – 19 (90,5%) мужчин и 2 (9,5%) женщины) была

Таблица 2

Возраст и пол больных циррозом печени

Пол	Возраст больных (лет)					ВСЕГО
	До 30	31-40	41-50	51-60	Старше 60	
Мужчины	3	8	19	7	1	38 (90,5%)
Женщины	-	-	3	1	1	5 (9,5%)
Итого...	3 (6,9%)	8 (18,6%)	22 (51,2%)	8 (18,6%)	2 (4,7%)	43 (100%)

сформирована ХЛВФ с дальнейшим проведением аппаратной централизации потока лимфы и последующей ее детоксикации на аппарате АЛУС-02 «Новатор». Следует отметить, что двум больным из этой группы выполнено чрескожное канюлирование ГП под УЗИ контролем и также катетеризацию внутренней яремной вены. В последующем им сформирована ХЛВФ, которая нормально функционировала весь лечебный период.

Для получения объективных результатов больные основной группы и группы сравнения были сопоставимы по степени функционального состояния печени по Child-Pugh (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных по группам и степени печеночной недостаточности

Группы сравнения	Степени печеночной недостаточности по Child-Pugh		
	А	В	С
I (n=22)	–	9 (41,0%)	13 (59,0%)
II (n=21)	–	10 (47,6%)	11 (52,4%)

Распределение больных обеих групп по этиологическому фактору показано в табл. 4.

Таблица 4

Распределение больных по этиологическому фактору заболевания

Группы сравнения	Этиологический фактор заболевания	
	Алкогольный	Вирусный
I (n=22)	8 (36,4%)	16 (63,6%)
II (n=21)	9 (42,9%)	12 (57,1%)

Оценку выраженности печеночной энцефалопатии всем пациентам с циррозом печени проводили по методу West–Haven до начала лечения, на 5-й, 10-й и 20-й дни раннего послеоперационного периода.

Базовая консервативная терапия у всех больных включала гепатопротекторы (гептрал, карсил, эссенциале, легалон, лив-52), витамины В1, В6, С, кокарбоксиллазу, фолиевую и глютаминовую кислоты, белковые препараты (альбумин, протеин, сухую и нативную плазму), концентрированные растворы глюкозы с инсулином, препараты калия, диуретики. При нарушении свертывающей системы назначались эпислон-аминокапроновая кислота, викасол, дицинон, фибриноген. В случаях, когда имелась выраженная активация цирротического процесса, применялись кортикостероиды, ингибиторы протеаз, антибиотики. При развитии печеночной энцефалопатии добавлялась инфузионная терапия, содовые сифонные клизмы, седативные препараты. Резко прогрессирующая анемия корректировалась гемотрансфузиями и стимуляторами гемопоэза.

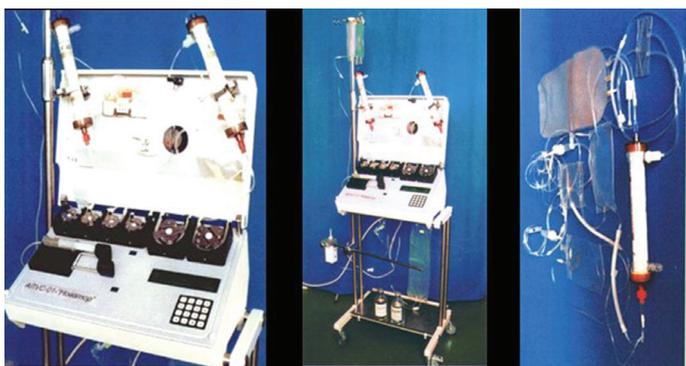
Длительность этапного лимфогенного лечения больных II группы была обусловлена тяжестью их состояния и степенью выраженности симптомов, отягощающих течение цирроза печени. Эффективность комплексного лечения у всех больных оценивалась данными об улучшении субъективных и объективных показателей, в том числе положительной динамики показателей лабораторных исследований.

Имея достаточный собственный опыт проведения экстракорпоральной детоксикации лимфы (этот метод применен нами более чем у 1000 больных при различных заболеваниях) и наблюдая за тем, как это пособие оказывается и ранее оказывалось в других лечебных учреждениях, мы пришли к выводу, что большая часть неудач при его выполнении связана с недостаточным врачебным опытом, техническими погрешностями установки канюли в ГП, слабыми знаниями анатомии и физиологии ГП.

У больных, находящихся в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, с признаками выраженных микроциркуляторных расстройств, централизации кровообращения, секвестрации большого количества жидкости в интерстиции, очень высокими цифрами токсичности лимфы детоксикацию начинали с простого наружного управляемого отведения лимфы в течение 6-24 часов в зависимости от получаемого лечебного эффекта. Потери белка восполняли плазмозаменяющими растворами, альбумином или донорской плазмой. Это было самым эффективным детоксицирующим пособием, которое могли перенести больные в критическом состоянии. Удаление какой-то части лимфы вместе со всеми находящимися в ней патологическими продуктами, разгрузка тканевых депо, восстановление микроциркуляции у значительной части таких больных приводили к улучшению общего кровообращения и тканевого обмена, что позволяло перейти в указанные сроки к детоксикации лимфы аппаратными способами.

Пациенты II группы не находились в столь критическом состоянии, поэтому сразу после канюляции ГП мы сразу подключали их к аппарату лимфоультрафильтрации и сорбции АЛУС-02 «Новатор».

Аппаратное обеспечение в корне изменило отношение к проведению детоксикации лимфы. Впервые появилась возможность осуществлять это пособие круглосуточно, непрерывно, в одном замкнутом контуре, совмещающем циклы сбора лимфы, ее очищения и реинфузии в кровеносное русло. Отпала необходимость постоянного участия врачебного и сестринского персонала в выполнении этой процедуры, до минимума сокращена доля ручного труда, при этом надежность очищения лимфы возросла многократно.



Аппарат позволяет осуществлять ультра- и лимфофильтрацию, лимфаферез, лимфосорбцию, каскадную избирательную ультрафильтрацию лимфы, совмещение ультра- и (или) лимфофильтрации с лимфосорбцией, сорбцию и фильтрацию асцитической жидкости. Помимо этого, аппарат может работать в режиме искусственной печени (с гепатоцитами), выполнять дозированное введение многокомпонентных лекарственных растворов в вену, внутриартериально, в лимфатическое русло.

Для аппарата созданы одноразовые стерильные расходные материалы (системы, магистрали, накопители и др.). Продолжительность бесшумной работы одного комплекта магистралей, ультрафильтра и (или) сорбента в течение 2-3 суток приравнивается к выполнению одной лечебной процедуры (зарегистрировано в комитете по новой медицинской технике МЗ РФ, протокол №1 от 2001г.).

В своей клинической работе после канюляции ГП у больных циррозом печени с портальной гипертензией (II группа) мы сразу получали интенсивный лимфоотток, который мог соответствовать по расчетным параметрам (количество капель в минуту) от 6 до 24 л/сут. Однако, в целях сохранения жидкостного тканевого баланса мы создавали управляемое лимфоотведение в объеме 6-8 л/сут путем дозированного пережатия отводящей лимфу канюли или изменения давления в магистрали приема лимфы, предусмотренного программой работы аппарата. Внутривенная реинфузия больших объемов лимфы (более 4 л) может привести к волеической перегрузке малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и отеку легких. Для исключения подобных осложнений мы программировали в аппарате режим лимфоцентрации в объеме 10-65% от исходного. В качестве мембран использовали половолоконные фильтры повышенной проницаемости (High-Flux) F-40, F-60, AV-400, AV-600 (Ultraflux) фирмы «Fresenius». Непрерывная, круглосуточная экстракорпоральная детоксикация (ЭКД) центральной лимфы на аппарате АЛУС-02 «Новатор» предусматривала лимфофильтрацию или лимфосорбцию, а для более качественного очищения биологической среды мы пользовались комбини-

рованным способом ЭКД лимфы, направленным на последовательное использование фильтрационного и сорбционного способов. В целях наиболее полного извлечения низкомолекулярных фракций лимфы с токсическими продуктами применяли режим преддилюции, что способствовало улучшению реологических свойств очищаемой лимфы, облегчало отделение БАВ от белковых носителей и клеточных элементов и усиливало лимфофильтрацию. В качестве дилюента использовали сбалансированные по электролитам и микроэлементам готовые растворы для гемофильтрации (HF-21, HF-23 фирмы «Fresenius»; Lactasol, Kalilactasol, Nemolactol фирмы «Hospal»). Для очищения центральной лимфы от БАВ применяли сорбенты марок СКН, ИГИ, ВНИИТУ-1, ФАС и др., представленные в виде колонок или флаконов. По способности элиминировать БАВ сорбенты являются универсальным средством, ибо при соответствующем их подборе можно добиться извлечения практически любого вещества из биологической жидкости.

Подвергшаяся обработке лимфа считалась пригодной для реинфузии, если ее токсичность по уровню содержания молекул средней массы (МСМ), креатинину, щелочной фосфатазе (ЩФ), билирубину снижалась до нормальных или субнормальных величин. Проведение хотя бы двух из этих тестов считали обязательным на протяжении всего периода лечения.

Длительность этапного лимфогенного лечения была обусловлена тяжестью состояния больных и степенью выраженности симптомов, отягощающих течение цирроза печени. Средняя продолжительность комплекса лечебных мероприятий с использованием аппарата составила $12,6 \pm 2,3$ дня. Среднее количество обработанной лимфы на 1 больного за этот период времени составило $85,8 \pm 8,9$ л. Наличие хронической лимфовенозной фистулы (ХЛВФ) позволяло по показаниям проводить повторные курсы лечения в отдаленные сроки. На 3-й месяц после операции это пособие оказано 8 больным, на 6-й месяц – 12 и через год – 9 больным II группы.

При недостаточном очищении лимфы (по лабораторным показателям) после однократного прохождения ее через фильтр детоксицирующий эффект фильтрации может быть усилен повторным циклом и увеличением дилюции, что легко достигается изменением программы лимфофильтрации. Для удаления множества разнообразных по структуре и биологическому действию БАВ (МСМ, продукты ПОЛ, продукты извращенного белкового метаболизма, иммунные комплексы, бактериальные токсины, медиаторы воспаления, жирные кислоты и др.) в контур возврата лимфы в венозную систему последовательно включали колонку с сорбентом.

Таким образом, с помощью лимфофильтрации удается удалить из лимфы большую часть однородных или близких по строению и размерам БАВ, а последующая лимфосорбция усиливает общий эффект комбинированного способа детоксикации.

В раннем послеоперационном периоде осуществлялось наблюдение за больными в течение 10-24 суток, то есть до момента выписки из стационара. Клинический эффект в I группе с ЛВА начинал проявляться на 2-3 сутки после оперативного вмешательства, а у пациентов II группы с ХЛВФ и аппаратной централизации потока лимфы уже к исходу первых суток. Непосредственный результат лечения, как правило, оценивали на 5, 10 и 20-е сутки, когда достаточно отчетливо проявлялись позитивные или негативные последствия.

Сравнительный анализ биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние печени и почек у пациентов I (n=22) и II групп (n=21) в зависимости от проводимого лечения позволил выявить определенные закономерности в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки. Усредненные исходные данные у всех пациентов превышали нормальные показатели в 2,5-3 раза. У пациентов I группы (табл. 5) к 20-му дню лечения наступило заметное снижение показателей, характеризующих активность цирротического процесса в печени – АЛТ и АСТ на 13,9% и 27,3% соответственно, ЩФ на 15,9%.

Однако в целом снижение этих показателей не отличалось статистической достоверностью. Уровень билирубина к 20-му дню уменьшился на 23,0% (p<0,05), а показатели токсичности крови (МСМ) на 34,7% (p<0,05)

У больных I группы с декомпенсированным циррозом печени, признаками печеночной недостаточности и проявлениями энцефалопатии содержание креатинина в исходных пробах было повышено в два раза. После выполнения деком-

прессивной операции происходило некоторое снижение его уровня, т.к. изменялась картина диуреза в сторону увеличения (см. табл. 9). К 20-му дню лечения уровень креатинина снизился в среднем на 10%, но при этом оставался выше нормы.

Со стороны белкового обмена следует отметить некоторую его стабилизацию к 20-му дню послеоперационного периода, несмотря на возросший объем поступающей лимфы в венозную систему. У больных I группы операция ЛВА, как и ранее предпринимаемая консервативная терапия, не позволила добиться существенной динамики показателей белкового обмена. Однако даже кратковременная стабилизация белкового баланса у этой крайне тяжелой категории больных являлась серьезным фактором, облегчающим дальнейшее течение заболевания. Этим больным проводились периодические внутривенные инфузии альбумина в поддерживающих дозах.

Наиболее выраженные изменения показателей отмечены у пациентов II группы (табл. 6), где уже к 5-му дню от начала лечения в фазе активной резорбции асцита на фоне проведения ЭКД и увеличения диуреза показатели цитолиза уменьшились – АЛТ на 28,7% (p<0,05), АСТ на 35% (p<0,05). Уровень альбумина возрос на 34,7% в основном за счет реинфузии сконцентрированной по белку лимфы. При продолжении лечения к 20-му дню все показатели продолжали улучшаться значительно по сравнению с биохимическими параметрами пациентов I группы.

Медикаментозная терапия и операция ЛВА, проведенные у больных циррозом печени осложненным асцитом, позволили добиться положительных сдвигов в клинических проявлениях заболевания. Наряду с изменениями лабораторных показателей у этой группы больных отмечалось снижение выраженности клинических проявлений энцефалопатии (табл. 7).

Таблица 5

Динамика изменения лабораторных показателей в крови у больных циррозом печени с портальной гипертензией в I группе (n=22) в раннем послеоперационном периоде

Сроки (дни) исследования	МСМ (у.е.)	АЛТ (U/l)	АСТ (U/l)	Билирубин общ. (umol/l)	ЩФ (ед)	Альбумин (г/л)	Креатинин (umol/l)
Исх.	0,650 ±0,08	86 ±6,2	77 ±9,1	44,7 ±3,6	201 ±32	28,6 ±3,4	157,4 ±25,1
5	0,762 ±0,11	88 ±5,7	80 ±6,5	39,4 ±4,1	175 ±21	32,2 ±4,5	149,8 ±31,4
10	0,630 ±0,09	77 ±8,1	79 ±7,1	37,2 ±3,4	172 ±25	30,5 ±3,9	144,6 ±25,6
20	0,424 ±0,07	74 ±6,1	56 ±6,9	34,4 ±2,9	169 ±19	29,8 ±3,2	143,2 ±21,1

Таблица 6

Динамика изменения лабораторных показателей в крови у больных циррозом печени с портальной гипертензией во II группе (n=21) в раннем послеоперационном периоде

Сроки (дни) исследования	МСМ (у.е.)	АЛТ (U/l)	АСТ (U/l)	Билирубин общ. (umol/l)	ЩФ (ед)	Альбумин (г/л)	Креатинин (umol/l)
Исх.	0,676 ±0,11	94 ±6,8	80 ±7,2	42,8 ±3,3	213 ±28	29,1 ±3,2	163,1 ±24,2
5	0,415 ±0,12	67 ±5,4	52 ±5,8	31,7 ±3,2	162 ±24	39,2 ±5,5	133,7 ±21,5
10	0,270 ±0,09	59 ±4,1	41 ±4,7	26,1 ±3,1	112 ±30	41,2 ±4,2	110,1 ±23,8
20	0,316 ±0,12	67 ±6,8	43 ±6,4	29,4 ±2,6	118 ±18	37,4 ±4,5	131,1 ±21,8

На 5-е сутки послеоперационного периода состояние работы высшей нервной деятельности количество пациентов в латентной стадии увеличилось на 9% пациентов, в то время как в I и II стадиях уменьшилось на 4,5%. Дальнейшее снижение выраженности энцефалопатии наиболее отчетливо проявилось к 20-му дню после операции. Количество пациентов в латентной стадии выросло в 3 раза по сравнению с исходными показателями, а в I и II стадиях соответственно равномерно уменьшилось.

Таблица 7

Динамика энцефалопатии у больных циррозом печени с портальной гипертензией I группы (n=22) в раннем послеоперационном периоде

Сроки (дни) исследования	Стадии печеночной энцефалопатии по методу West-Haven			
	0	I	II	III, IV
Исх.	3 (13,6%)	16 (72,7%)	3 (13,7%)	-
5	5 (22,7%)	15 (68,2%)	2 (9,1%)	-
10	7 (31,8%)	13 (59,1%)	2 (9,1%)	-
20	10 (45,5%)	11 (50,0%)	1 (4,5%)	-

При этом у пациентов II группы сочетанное применение консервативной терапии и ЭКД лимфы позволило уменьшить степень энцефалопатии более чем в 2 раза по сравнению с больными I группы (табл. 8). Начиная с 5-х суток после наложения ХЛВФ и аппаратной коррекции центрального лимфообращения количество пациентов, перешедших в латентную стадию, увеличилось в 3 раза, что свидетельствовало о довольно быстром восстановлении работы высшей нервной деятельности, обусловленной снижением токсичности организма и улучшением функции печени.

Таблица 8

Динамика энцефалопатии у больных циррозом печени с портальной гипертензией II группы (n=21) в раннем послеоперационном периоде

Сроки (дни) исследования	Стадии печеночной энцефалопатии по методу West-Haven			
	0	I	II	III, IV
Исх.	5 (23,8%)	14 (66,7%)	2 (9,5%)	-
5	15 (71,4%)	6 (28,6%)	-	-
10	16 (76,2%)	5 (23,8%)	-	-
20	16 (76,2%)	5 (23,8%)	-	-

С 10-х суток послеоперационного периода наступило стойкое снижение энцефалопатии в виде улучшения памяти, почерка и других признаков, несмотря на то, что к этому периоду ЭКД лимфы у большинства больных было прекращено. Эти показатели оставались стабильными до момента выписки пациентов.

Субъективное улучшение общего состояния отмечали все пациенты II группы (повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшился аппетит, сон). Таким образом, степень выраженности печеночной энцефалопатии напрямую зависела от вида проводимого лечения.

Последующая возможность проведения ЭКД лимфы позволяет удлинить период ремиссии заболевания и улучшить качество жизни пациента.

В основу оценки влияния видов операций на ГП и проводимого лечения при циррозе печени с портальной гипертензией на регрессию асцита нами был использован принцип, который заключался в изучении динамики отдельных объективных признаков, характеризующих его состояние в сопоставлении с дооперационными показателями.

Такими основными признаками-критериями являются изменения суточного диуреза, окружности живота и веса больного. Дооперационный курс лечения не позволил полностью ликвидировать асцит ни у одного из 43 наблюдаемых больных

Интересные данные получены у пациентов I и II групп по характеру изменений асцита и суточного диуреза в динамике (табл. 9, 10).

Так, у пациентов контрольной группы после наложения ЛВА имело место постепенное снижение объема асцитической жидкости и возрастание суточного диуреза в большей степени к 10-му дню послеоперационного периода. К 20-му дню после операции окружность живота и вес уменьшились на 14,2% и 14,1% соответственно, а суточный диурез увеличился почти в 2 раза.

Таблица 9

Характеристика асцита и суточного диуреза у больных циррозом печени с портальной гипертензией в I группе (n=22) в динамике

Сроки (дни) исследования	Окружность живота (см)	Вес (кг)	Суточный диурез (мл)
Исх.	98,3±2,7	86,6±2,5	530±76
5	93,4±2,5	81,1±2,8	984±85
10	89,5±2,8	78,2±2,4	991±101
20	84,3±2,4	74,4±2,6	1036±108

Все больные I группы после операции отмечали значительное улучшение самочувствия. Это выразилось исчезновением общей слабости и утомляемости у 100% больных. Кроме того, отмечалось исчезновение (67% больных) либо значительное уменьшение (33% больных) чувства тяжести и переполнения в верхних отделах живота, а также прекращение ноющих болей в правом подреберье (78% больных), снижение периферических отеков нижних конечностей (32%).

Эти проявления можно объяснить декомпрессией лимфатической системы печени, уменьшением лимфостаза и, как следствие, улучшением функционального состояния гепатоцитов.

В то время как у пациентов II группы наблюдался более выраженный положительный эффект (табл. 10).

Уже к 5-му дню проведения аппаратной лимфофильтрации и сорбции в режиме лимфоцентрации окружность живота и вес уменьшились на 11,8% и 9,8%, а к 20-му дню – на 22,5% и 16,3% соответственно (при этом суточный диурез к этому сроку возрос почти в 2,5 раза). Все данные по параметрам уменьшения асцита оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Начиная с 3-го

дня лимфогенного лечения периферические отеки и пастозность кожи нижних отделов передней брюшной стенки прогрессивно уменьшались. Клинические проявления выражались значительным улучшением общего самочувствия, возрастанием двигательной активности.

Таблица 10

Характеристика асцита и суточного диуреза у больных циррозом печени с портальной гипертензией во II группе (n=21) в динамике

Сроки (дни) исследования	Окружность живота (см)	Вес (кг)	Суточный диурез (мл)
Исх.	101,1±2,4	91,3±2,9	571±80
5	89,2±2,7	82,3±2,5	1320±115
10	81,0±2,6	77,5±2,2	2040±120
20	78,4±2,1	76,4±2,3	1527±93

Следует заметить, что в раннем послеоперационном периоде в I группе больных мы продолжали лечение теми же дозами мочегонных препаратов, что и перед операцией, а во II группе, ввиду централизации лимфообращения с перестройкой лимфодинамики с помощью аппаратной лимфофильтрации и сорбции, дозы мочегонных препаратов постепенно снижали и к концу проведения лимфогенного лечения общие дозы диуретиков были снижены в 2-2,5 раза. Это позволило объективно оценить непосредственный эффект от произведенного оперативного вмешательства и лечения.

Выводы: Таким образом, применяемые лимфогенные методы лечения цирроза печени с портальной гипертензией у самой тяжелой категории больных, которым, в сущности, отказано в хирургическом пособии по декомпрессии портальной системы, позволили стабилизировать общее состояние, уменьшить проявление печеночной энцефалопатии, асцита, улучшить качество жизни.

Наиболее результативные показатели были получены у больных II группы (21 пациент), которым проводилась аппаратная централизация потока лимфы и последующей ее фильтрацией и сорбцией на аппарате АЛУС-02 «Новатор». Здесь мы видим наиболее быстрое уменьшение асцита, возрастание диуреза и нормализация мозговой деятельности. Данная методика позволила значительно быстрее уменьшить активацию цирротического процесса и повысить функциональное состояние органов и систем пациентов и в тоже время увеличить выигрыш во времени, достаточный для подготовки и проведения ортотопической трансплантации печени.

Данный подход к проведению лечебных мероприятий у больных циррозом печени с портальной гипертензией полностью не решает проблему этого тяжелого заболевания, необходим дальнейший поиск действенных мер в профилактике его осложнений.

Литература

1. Аксенова В.М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации // В кн.: Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / под редакцией И.П. Корюкиной / – Пермь, 2005. – С.18-23.
2. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В., Баранов Г.А. и др. Эндогенные интоксикации при острых хирургических заболеваниях. – Ярославль, 2000. – 312 с.
3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига : Звайне, 2009. -256 с.
4. Брискин Б.С., Яценко А.А., Родионов М.Е. Гемосорбция и лимфосорбция при хирургическом эндотоксикозе. Методы детоксикации и иммунокоррекции в экстренной хирургии М.; 1993. 59-64.
5. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. – М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 160с.
6. Жданов К.В., Чирский В.С., Гусев Д.А., Алентьев Г.А. Особенности патоморфологических изменений в печени при НСВ-циррозе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011. - Т. 14, №5, Прил. 23.-С. 79.
7. Рожков А.Г., Карандин В.И. Эфферентная терапия в хирургической клинике. -М.: Миклош, 2010. – 256с.
8. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндозологии (практическому врачу новые идеи и технологии доказательной медицины). – М.: РУДН, 2003. – 464 с.
9. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М. : Медицина, 2012. - 256 с.
10. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. СПб.: Береста, 2011. - 319 с.
11. Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальными исходами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -- 2009. -- Т. 15, №2. -- С. 68-72.
12. Плоцкий А.Н., Бельских А.Н., Хохлов А.В. Методы эфферентной терапии в лечении цирроза печени, осложненного диуретикорезистентным асцитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9,№1. – С.109.
13. Пирцхалава Т.Л. Роль малоинвазивных хирургических методов в комплексном лечении цирроза печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2004. – 42с.
14. Шуркус В.Н., Шуркус Е.А., Роман Л.Д. Грудной проток (теоретические и прикладные аспекты). – СПб. – 2003. – 284с.
15. Ярема И.В., Омаров И.М. Хирургическая коррекция гемо- и лимфообращения при циррозе печени // Вестник хирургии. – 2000. – Т.159, №6. – С.17-19.
16. Blei A.T. Portal hypertension and its complications. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2007. – V23. – P. 275-282.
17. Boyer T.D., Haskal Z. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension // Hepatology – 2005. – V41. – P.386-400.
18. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
19. Pugh RNH, Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus in bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.
20. Singht V, Kundu R, Gordon S, Mustapha F. Efficacy of albumin administration after large volume paracentesis in cirrhotic patients with ascites: meta analysis // Gastroenterology. – 2005. – V.128, S.2. – P.1634..

Контакты авторов:

Карандин В.И.

e-mail: doctorkarandin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»

1. Настоящие правила разработаны на основе рекомендаций Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России, Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), Международной инициативной группы по повышению качества и прозрачности медицинских исследований ЭКВАТОР (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network), а также методических рекомендаций, подготовленных под редакцией Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (Обновление инструкции для авторов научных журналов: Методические материалы. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Гаспаряна, О.В. Кирилловой. Пер. с англ. А.В. Бажанова. – СПб.: Сев.-Зап. Ин-т упр. – фил. РАНХиГС, 2015. – 48 с.).

2. Прежде чем направлять статью в редакцию журнала, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь со следующими материалами:

- Тематическими рубриками и направленностью журнала, изложенными в разделе «Информация о журнале», на сайте госпиталя в сети Интернет www.3hospital.ru
- Настоящий журнал «Госпитальная медицина: наука и практика» придерживаются принципов редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE) .

3. Заявление о подаче статьи.

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации», бланк, которого можно скачать на сайте www.medlit.ru. Заявление должно иметь визу руководителей учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа.

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

4. Определение авторства.

Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи (специалисты по статистике, языку, технический персонал и др.), могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/Acknowledgments» на русском, английском или обоих языках.

Необходимо указывать доленое участие авторов (Contribution) в написании статьи (на русском и английском языках).

Авторам нужно обязательно указывать ссылки на свой профиль на <http://orcid.org>.

Подробнее информацию об авторстве можно найти на сайте Международного комитета редакторов медицинских журналов по ссылке <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

5. Конфликт интересов.

Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Форма для выявления потенциальных конфликтов интересов содержится в «Заявлении о подаче статьи к публикации». Информация о конфликтах интересов или их отсутствии должна быть приведена в статье в разделе «Конфликт интересов/ Conflict of interest» на русском и английском языках. Если конфликт интересов отсутствует, нужно указать: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

6. Плагиат и вторичные публикации.

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.

Проверить статью на оригинальность можно при помощи сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов). Редакция оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отпавленные в иные издания.

7. Авторское право.

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее – «Произведение») к публикации в журнале автор (а также все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) согласен с тем, что предоставляет журналу «Госпитальная медицина: наука и практика» исключительное и бессрочное право использования произведения на безвозмездной основе (исключительную, бессрочную и безвозмездную лицензию) на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объёме:

-на публикацию произведения в бумажном и/или электронном формате, производство репринтов произведения, размещение его в сети Интернет, как в открытом, так и платном доступе, отправку метаданных произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитарии;

-воспроизведение произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в форме звуко- или видеозаписи. При этом запись произведения на электронном носителе, в том числе запись в память ЭВМ, также считается воспроизведением;

-распространение произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров;

-публичный показ произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра произведения непосредственно либо на экране с помощью пленки, диапозитива, телевизионного кадра или иных технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, не принадлежащих к обычному кругу семьи, независимо от того, воспринимается произведение в месте его демонстрации или в другом месте одновременно с демонстрацией произведения;

-импорт-экспорт произведения или его частей в любых законных целях как на платной так и на безвозмездной основе оригинала или экземпляров произведения в целях распространения;

-перевод или другая переработка произведения.

-доведение произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения);

-размещение произведения, либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений;

-предоставление прав, предусмотренных настоящей статьёй, в полном объёме или в части третьим (физическим и юридическим) лицам, как на платной, так и на безвозмездной основе.

Авторские экземпляры предусмотрены; журнал можно получить также по подписке на бумажный или электронный вариант издания.

8. Финансирование исследований и публикаций. В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, то необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие. Данная информация должна быть представлена на русском, английском или обоих языках после текста статьи в разделе «Финансирование/Funding».

9. Редакция журнала оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи в случае ее доработки авторами после рецензирования.

10. Рукописи, а также сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:

- по электронной почте на адрес, указанный на сайте госпиталя в сети Интернет (Текст статьи подается в формате Microsoft Word, а сопроводительные документы с оригинальными подписями прикрепляются к письму в формате PDF);

- обычной почтой (1 экз. распечатки рукописи с обязательным приложением электронной версии (в формате Microsoft Word) на CD-диске, а также оригиналы всех необходимых сопроводительных документов).

11. Сопроводительные документы. К сопроводительным документам относятся:

- заявление о подаче статьи к публикации (бланк заявления размещен на сайте госпиталя в сети Интернет www.3hospital.ru);

- копия заключения этического комитета относительно исследования (при необходимости);

- заключение официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов для авторов, которые хотят опубликовать полный текст статьи и на русском, и на английском языках;

- контрольный лист (бланк размещен на сайте госпиталя в сети Интернет).

- экспертное заключение об отсутствии ограничений на публикацию материала в открытой печати.

12. Требования к рукописям, направляемым в журнал.

12.1. Рукопись должна быть проверена на орфографию и грамматику. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с 1,5-интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Вся текстовая часть статьи должна быть записана в 1 файле (титульный лист, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, список цитированной литературы, сведения об авторах); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Иванов. Текст). Рисунки и сканы документов записываются отдельными файлами, также содержащими фамилию первого автора (Иванов. Рисунок).

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений – 3 страницы. Большой объем публикации может быть обсужден с ответственным секретарем журнала.

12.2. Язык статьи.

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на русском и/или английском языках. В случае если статья написана на русском языке, то обязателен перевод метаданных статьи на английский язык (Ф.И.О. авторов,

официальное название на английском языке учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также приставный список литературы (References) – см. ниже).

При желании, авторы могут предоставить полный текст статьи, как на русском, так и на английском языках. Сопровождение перевода заключением любого официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов обязательно. При наличии полных текстов статей на двух языках – в печатной версии журнала публикуется русскоязычный текст, а в электронной версии оба варианта.

В случае, если авторы не предоставили метаданных статьи на английском языке или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией). Некачественные переводы полных текстов не редактируются и не публикуются.

Редакция журнала не несет ответственности за качество перевода, но контролирует сохранение достоверности информации, предоставленной авторами на оригинальном языке.

Статьи зарубежных авторов на английском языке могут публиковаться по решению главного редактора журнала без перевода на русский язык (за исключением названия, резюме и ключевых слов) или с полным или частичным переводом (названия и подписи к рисункам, таблицам).

12.3 Титульный лист. Титульный лист должен начинаться со следующей информации:

- 1) фамилия, инициалы авторов,
- 2) название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний),
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 4) почтовый индекс учреждения, город, страна;
- 5) контактная информация ответственного автора: Ф.И.О. полностью, ученая степень, звание, должность, учреждение с адресом, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
- 6) авторские профили на портале <http://orcid.org>.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

Образец начала титульного листа:

Рахманин Ю.А.¹, Зыкова И.Е.¹, Федичкина Т.П.¹, Соленова Л.Г.²

ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ВОДНОГО ФАКТОРА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

¹ ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»

Минздрава России, 119121, Москва, Россия;

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России», 115211, Москва, Россия

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, E-mail: lsolenova@mail.ru

For correspondence: Liya G. Solenova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of chemical carcinogenesis "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", E-mail: lsolenova@mail.ru

Information about authors:

Bunyatyay A.A., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Vyzhigina M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Nikoda V.V., <http://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

12.4. План построения оригинальных статей.

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion). План построения оригинальных статей должен быть следующим: резюме и ключевые слова на русском языке, резюме и ключевые слова на английском языке, введение; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы по пунктам или заключение по желанию авторов, информация о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы, подрисуночные подписи при наличии рисунков.

Во введении дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования в глобальном плане (не только в плане данного города или страны), определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Каждое ключевое слово статьи должно найти отражение во введении. Рекомендуется избегать длинных анализов и длинных исторических экскурсов.

Раздел «Материал и методы» должен содержать: где и когда проведено исследование; критерии включения и исключения пациентов, опытных животных...; описание метода исследования (когортное, проспективное, рандомизированное испытание лекарств, ретроспективное, серия наблюдений); детальное описание нового лекарства, метода, модификации, эксперимента, хирургического вмешательства в определенной последовательности; краткое описание протокола (Standard Operating Protocol - SOP).

Настоятельно рекомендуется руководствоваться «Едиными стандартами представления результатов и испытаний Экспертной группы CONSORT» (Consolidated Standards of Reporting Trials), с которыми можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.consort-statement.org>

Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных, которые необходимо описать в разделе статьи «Материал и методы».

Обязательное в статистическом анализе:

- расчет размера выборки на основе статистической мощности;
- определение нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову или Шапиро-Уилку;
- детальное представление моделей логистического или линейного регрессионного анализа (детерминанты и коварианты); статистический пакет и версия.

Изложение результатов и обсуждения в одном разделе не допускается.

Результаты должны быть ясными и лаконичными. Данные следует представлять в абсолютных числах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал (95 CI%) и значение *p*. Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

В Обсуждении дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. В случае проведения вычислительных исследований, полученные результаты должны быть сопоставлены с информацией из опубликованных экспериментальных работ, если подобное возможно.

При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надёжности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

12.5. Оформление обзоров

Оформление обзорных статей осуществляется аналогично оригинальным статьям. Желательно, чтобы составление обзоров соответствовало международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим. В ключевые слова обзорных статей следует включать слово «обзор».

В названии систематического обзора должны быть включены слова «систематический обзор». С подробной информацией относительно составления обзоров можно ознакомиться в руководстве PRISMA (Рекомендуемые элементы отчетности для систематического обзора и мета-анализа), доступном по ссылке <http://prisma-statement.org>

12.6 Оформление описания клинических наблюдений.

Клинические наблюдения, оформленные согласно рекомендациям CARE, имеют приоритет. С рекомендациями CARE можно ознакомиться по ссылке

<http://care-statement.org>.

12.7. Стандарты.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (2001 г., 2-е издание под ред. В.И. Покровского, изд. «Медицина», <http://www.twirpx.com/file/123175/>). Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]). Дозы лекарственных средств, единицы измерения физических величин должны быть указаны в системе СИ.

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)

Желательно, чтобы наследуемые или семейные заболевания соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека («Mendelian Inheritance in Man» [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с изданием «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского <http://www.webmedinfo.ru/medicinskaya-mikrobiologiya-pozdeev-o-k-pokrovskij-v-i.html>). Написание Ф.И.О., упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего: излучения (ИИИ) и т. д. Тип приборов, установок следует водить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.

12.8. Авторские резюме.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. Для оригинальных статей обязательна структура резюме, повторяющая структуру

статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Однако: предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Резюме должно начинаться с информации, содержащейся на титульном листе. Объем текста авторского резюме должен быть **строго** от 200 до 250 слов.

Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Ключевые слова перечисляются через точку с запятой. В конце перечисления ставится точка.

Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках. Ключевые слова на английском языке должны быть взяты из организованного словаря Medline (MeSH, Emtree...). При переводе фамилий авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. Англоязычные авторы указываются в формате John Y. Smith. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

12.9. Требования к рисункам.

Общие вопросы. Каждое изображение подается отдельным файлом. Файлы с графическими изображениями должны иметь логические имена (Иванов.Рисунок 1).

Подписи к изображениям должны быть сгруппированы и даны отдельно.

Следует использовать единую систему буквенных обозначений и масштабирования изображения.

Следует последовательно нумеровать изображения в тексте.

Максимальный размер рисунка: ширина 180 мм, высота 230 мм.

В изображении следует применять шрифты: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol или схожие с ними шрифты.

Надписи в рисунках следует, по возможности, заменять цифровыми или буквенными обозначениями, объясняемыми в тексте статьи или в подписях к рисункам. Ссылки на рисунки (и таблицы) даются в тексте статьи, а их местоположение (по первому упоминанию) указывается на левом поле.

Форматы. Черно-белые штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение *.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 600 dpi (Adobe Fotoshop); возможно использование сжатия LZW или другого.

Черно-белые тоновые рисунки (grayscale), цветные тоновые рисунки (RGB, CMYK)

формат файла–tiff (расширяет *.tiff) разрешение 300 dpi (Adobe Fotoshop)

Векторная графика: расширение ai., созданные в Adobe Illustrator CS6.

Если электронное графическое изображение создано в приложении Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), то его следует представлять по принципу «как есть» в том же формате.

Не следует присылать:

- файлы, которые отформатированы для показа на экране (например, GIF, BMP, PICT, WPG); они, как правило, имеют низкое разрешение и ограниченный набор цвета;

- файлы с очень низким разрешением;

- трехмерные изображения;

- рисунки, опубликованные ранее в других работах авторов. Редакция оставляет за собой право проверки рисунков на плагиат через Google Images.

12.10. Подписи к рисункам и фотографиям. Подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и даются на отдельной странице после списка литературы (все). Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

12.11. Оформление таблиц. Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

12.12. Математические формулы. Математические уравнения следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений. Переменные следует обозначать курсивом. Уравнения следует нумеровать по порядку.

12.13. Библиографические списки.

В журнале применяется Ванкуверский стиль цитирования (в списке литературы ссылки нумеруются не по алфавиту, а по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа).

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — не более 15. Минимальное число источников в списке литературы – 10. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках. Количество цитируемых источников может дополнительно обсуждаться с ответственным секретарем журнала.

Необходимо убедиться в том, что все ссылки, приведенные в тексте, присутствуют в списке литературы (и наоборот).

Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет, прежде всего статьи из журналов, ссылки на высоко цитируемые источники, в том числе из Scopus и Web of Science. Ссылки должны быть проверяемыми.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии [5-9].

Названия журналов в сокращенном виде должны даваться в соответствии с List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий):

<http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa>

Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум, следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной. Также следует дать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

Не следует ссылаться на неопубликованные, ретрагированные (отозванные из печати) статьи. Не допустимо самцитирование, кроме случаев, когда это необходимо (в обзоре литературы не более 3 – 5 ссылок).

Не следует ссылаться на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований.

Документы (Приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, Положения, Постановления, Санитарно-эпидемиологические правила, Нормативы, Федеральные законы) нужно указывать не в списках литературы, а сносками в тексте.

Библиографическое описание книги (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн.» или «In.» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»; если упоминаются редакторы, после фамилии И.О., после запятой, следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком тот же список литературы (**References**) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные.

При ссылке на переводные источники в References нужно ссылаться на оригинал.

Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются цифрами, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного доступа (<http://www.translit.ru>) и переводчика Google. Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок. Поскольку возможны различные варианты транслитерации фамилий, при подготовке ссылок на статьи, рекомендуется использование данных с сайтов www.medlit.ru или www.elibrary.ru.

12.14. Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:

Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. *Vestnik RAMN*. 2006; 4: 32-6. (in Russian)

Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. *Human Physiology*. [Fiziologiya Cheloveka]. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

Latyshev V.N. *Tribology of Cutting. vol.1: Frictional Processes in Metal Cutting*. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

Описание материалов конференций:

Sukhareva O.Yu., Galitsina N.A., Shestakova M.V. *Retrospective evaluation of the factors that predict the development of type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance. Fifth All-Russian Congress of Diabetes. [Pyatyy Vserossiyskiy diabetologicheskii kongress]*. Moscow; 2010: 123. (in Russian)

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalina I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International Symposium*. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса:

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание патента:

Palkin M.V. *The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head*. Patent RF N 2280590; 2006. (in Russian)

Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи**Журнальные статьи:**

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45-8.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(5): 447-58.

Glauser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Coudray-Meunier C., Fraisse A., Mokhtari C., Martin-Latil S., Roque-Afonso A-M., Perelle S. Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-qPCR assays. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 296. Doi: 10.1186/s12866-014-0296-1.

Книги:

Медик В.А. *Заболеемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.: Медицина; 2003.

Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005; т.3.

Радзинский В. Е., ред. *Перионеология: Учебное пособие*. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. *Surviving globalization? Perspective for the German Economic Model*. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D., ed. *Platelets*. 2nd Ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. *Демографическое развитие России в XXI веке*. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practices*. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

Материалы научных конференций:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2000; ч. 1: 516-9.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. *Germ Cell Tumours V: Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.unctsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>. 10

Программное обеспечение для формирования ссылок. В настоящее время существует ряд сервисов для формирования ссылок. Ниже приведен ряд примеров таких сервисов:

- <http://sci-hub.org/>
- <https://www.mendeley.com/>
- <http://endnote.com/>

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

Дополнительные материалы. Редакция журнала принимает от авторов статей любые видео- и аудиоматериалы, призванные помочь читателям более полно раскрыть и понять научное исследование. Это могут быть краткие презентации в стиле вебинара, видеозапись эксперимента или медицинской манипуляции. Дополнительные материалы могут быть размещены в электронной версии журнала.

12.15. Информация для РИНЦ. На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность, название организации, почтовый индекс, город, страна, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один e-mail на всех авторов).

12.16. Апелляция. Авторы имеют право обжалования редакторских решений относительно принятия или отклонения статей. Вариант апелляции опубликован издательством «Медицина» - см. по ссылке:

http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711_appeal_ru.pdf

12.17. Изъятие статей. Изъятие уже опубликованной статьи является крайней мерой и применяется в случае вскрытия фактов, которые не были известны в ходе рецензирования:

- выявление фактов нарушения законодательства и диффамации;
- обнаружение ложных или неточных данных, особенно таких, использование которых может создать риск для здоровья;
- объема заимствований более 20%.

12.18. С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org.

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 0 0 0 1

>