

СОНОГРАФИЯ И РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ: СОПРОВОЖДЕНИЕ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ЛИТОТРИПСИИ ЖЕЛЧНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ

И.А. Лурин, Г.Г. Макаров, Н.Н. Колотилов, Г.В. Цвигун, И.А. Иванов
Главный военно-медицинский клинический центр "ГВКГ", г. Киев

Диагностика и лечение холедохолитиаза остается одним из основных наиболее изучаемых направлений абдоминальной хирургии. Это обусловлено растущей заболеваемостью желчно-каменной болезнью, преобладанием среди больных лиц пожилого и старческого возраста, появлением качественно новых подходов к хирургии желчевыводящих путей (эндоскопических и видеоэндоскопических операций, экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, контактной химической литотрипсии). В связи с множеством технологий медицинской визуализации серьезно пересматривается и методология выбора идентификации камней [1, 7, 11, 13].

Операции, в том числе и эндовидеохирургические, и из минидоступа, выполняемые на высоте желтухи и печеночной недостаточности, у пациентов пожилого возраста, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, с IV—V степенями операционно-анестезиологического риска (по ASA) сопровождаются большим количеством осложнений и более высокой летальностью, так как в остром периоде эти пациенты плохо переносят любой вид хирургического вмешательства [1, 9, 13].

Сонодинамическая литотрипсия. В 1989 году японские исследователи разработали способ сонодинамической терапии злокачественных опухолей, основанной на генерации в тканях опухоли (предварительно пропитанной лекарственным средством — соносенсибилизатором) тумороцидных свободных радикалов, возникающих при взаимодействии ультразвука нетепловой интенсивности и молекул соносенсибилизатора. В качестве таковых могут быть использованы известные лекарственные средства. Отметим только 2 препарата, применяющиеся в билиарной хирургии: метиленовый синий и диметилсульфоксид [10, 15].

Известен способ контактного растворения желчных конкрементов путем подведения к ним 1% раствора этилендиаминтетраацетата вместе с 30% раствором диметилсульфоксида в течение 7—14 суток [5]. Препарат оказывает антигистаминное, холинолитическое, антиаллергическое, антианафилактическое, сосудорасширяющее, регенеративное, прокоагулирующее (низкие концентрации), антикоагулирующее (высокие концентрации), диуретическое, противовирусное, ранозаживляющее, радиопротекторное, криопротектор-

ное, фотопротекторное, фунгистатическое, соносенсибилизирующее, бактерицидное, бактериостатическое, противовоспалительное, геропротекторное, интерфероногенное, анестетическое, пенетрантное и транспортное действие [3].

Известен и эффект уменьшения прочности твердых тел под воздействием низкоинтенсивного ультразвука — так **называемый фотопластический эффект ультразвука** [4].

На основе изложенных выше известных технологий и феноменов (сонодинамическая терапия, широкий спектр активности диметилсульфоксида, фотопластический эффект) авторами данной статьи предложен новый способ лечения холедохолитиаза — сонодинамическая литотрипсия.

In vitro авторами установлено, что рентгеновская плотность желчных конкрементов, инкубированных в течение не менее 24 часов в растворе диметилсульфоксида, снижается на (20—45)%. Степень снижения зависит от типа конкремента.

Терминология. Термины "сонография" и "сонодинамическая литотрипсия" используются нами как конгруэнтные, а совокупность всех ультразвуковых технологий (диагностики и терапии) попадает в рамки "сонодиагностики".

Информативность и диагностическая эффективность технологии медицинской визуализации. В билиарной хирургии самостоятельное использование любой технологии лучевой диагностики при холедохолитиазе традиционно ориентировано на определение клинически важной информации: наличие и степень расширения гепатикохоледоха (рГХ и степень рГХ соответственно), стеноза терминального отдела холедоха (стеноз ТОХ), наличие, размеры и количество конкрементов (нК, рК, кК соответственно).

В указанном аспекте из инвазивных классических технологий (эзофагогастродуоденоскопии, чрескожной чреспеченочной холангиографии, эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии — ЭРПХГ, эндоскопической сонографии — ЭС) максимальной диагностической эффективностью обладает ЭРПХГ. Однако эта технология сложна, трудоемка и имеет относительно большой процент осложнений. Неинвазивные технологии диагностики (сонография, КТ, магнитно-резонансная холангиография) имеют относительно меньшую диагностическую эффективность (табл. 1), но

Таблиця 1

Точность(%) технологий лучевой диагностики при холедохолитиазе [1, 7, 13]

Технология	рГХ	степень рГХ	нК	рК	кК	стеноз ТОХ
ЭРПХГ	96 – 100	90 – 97	87 – 97	85 – 97	83 – 96	94 – 100
ЭС	80 – 91	73 – 81	69 – 80	54 – 64	51 – 59	63 – 82
Сонография	79 – 85	51 – 59	40 – 58	36 – 48	30 – 40	–
КТ	87 – 100	86 – 100	40 – 54	60 – 69	34 – 45	80 – 94
МРХ	89 – 100	59 – 67	61 – 75	38 – 60	36 – 45	61 – 68

обладают еще не реализованным полностью потенциалом повышения информативности.

Цель статьи — изложить опыт сонографического и КТ сопровождения впервые проведенной в Украине сонодинамической литотрипсии у больных с холедохолитиазом из когорты лиц высокого операционно-анестезиологического риска.

Материал и методы. Диагностические обследования и лечение проведены у 72 больных с холедохолитиазом: 28 мужчин (38,9%) и 44 женщины (61,1%), из которых в возрастном интервале 36 – 60 лет 8 мужчин (28,6%) и 21 женщина (47,7%), в интервале 61 – 75 лет — 20 мужчин (71,4%) и 23 женщины (52,3%).

Распределение больных по сопутствующим заболеваниям представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Сопутствующие заболевания больных холедохолитиазом

Сопутствующие заболевания	Количество больных	
	абс.	%
Траззиторные ишемические атаки Патологические деформации артерий шеи	7	9,7
Артериальная гипертензия, 2 – 3 ст.	7	9,7
Инфаркт миокарда	6	8,3
Ишемическая болезнь сердца Кальцификаты венечных артерий	8	11,1
Ишемический инсульт	5	6,9
Синдром приобретенного дефицита гормона роста (ожирение)	9	12,5
Хронический обструктивный бронхит, легочное сердце	10	13,9
Бронхиальная астма, гормонозависимая	4	5,6
Сахарный диабет в стадии декомпенсации	5	6,9
Дегенеративно-воспалительные заболевания суставов	11	15,3
Всего	72	100,0

Сонодинамическая литотрипсия осуществляется следующим образом. Больному через назобилиарный дренаж периодически в течение 24 – 36 ча-

сов вводят 30% раствор диметилсульфоксида (этот этап практически представляет собой лекарственную контактную литотрипсию). Через 20 – 30 часов с начала введения препарата на кожную проекцию общего желчного протока воздействуют ультразвуком частотой 440 МГц и интенсивностью 1,0 Вт/см² в течение не менее 15 минут.

Диагностические обследования больных выполнены на томографе Somatom AR.T (Siemens) и ультразвуковом аппарате LOGIQ 700.

В исследовании также использованы архивные истории болезни 66 пациентов с холедохолитиазом.

Статистическая обработка количественных показателей проводилась с помощью методов вариационной статистики на основе пакета программ "Statgraphics" версии 3,0 (США). Исследования выполнялись в соответствии с правилами и принципами биоэтики: больные были ознакомлены с содержанием диагностических и лечебных процедур и подписали форму "Информированного согласия" в качестве испытуемых.

Результаты и их обсуждение

На основе одной из известных классификаций желчных конкрементов (табл.3) ретроспективно проведен анализ 66 историй болезни больных с холедохолитиазом, которые прошли КТ-обследование с последующим хирургическим удалением конкрементов и их типирования (табл.4.). Результаты анализа использовались при идентификации желчных конкрементов больных перед лекарственной литолитической, сонодинамической и экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсиями.

Сонодинамическая литотрипсия проведена у 72 пациентов после сонографического и КТ-обследования (рис.1 – 3, табл.5). После сонодинамической литотрипсии диагностические обследования установили полное отсутствие признаков желчных конкрементов у 38 (52,8%) больных. КТ обследования прошли 36 больных с холестерино-кальциевыми и холестерино-пигментно-кальциевыми конкрементами. Обнаружено уменьшение геометрических размеров конкрементов на (13 – 18)%, уменьшение рентгеновской плотности на (20 – 30)% и увеличение коэффициента гетерогенности.

По данным [8], около 30% больных ЖКБ могут быть подвергнуты литолитической терапии. Эффективность терапии зависит от ряда факторов, главными из которых являются химический состав камней, их размеры, количество, состояние сократительной функции желчного пузыря. Критерии отбора больных основываются на данных эхографии и/или пероральной холецистографии. Лучше всего

Таблица 3

Классификация желчных конкрементов [14]

Конкременты	Мажорные компоненты, %			Поверхность, форма, цвет
	холестерин	билирубин	кальций	
Холестериновые	100	–	–	Гладкая поверхность, округлая форма, белый или жемчужный цвет
Пигментные	–	100	–	Мягкая консистенция от бурого до черного цвета
Холестерино-пигментные	80 – 90	10 – 20	–	Многогранная или концентрическая поверхность; от коричневого до темно-зеленого
Холестерино-пигментно-кальциевые	80 – 90	5 – 10	5 – 10	Слоистая структура, лучистая форма; от светло-коричневого до темного
Холестерино-кальциевые	20 – 30	–	70 – 80	Лучистая форма, граненная поверхность; белый или светло-коричневый цвет

Таблица 4

Типирование желчных конкрементов по рентгеновской плотности

Конкременты	Плотность, ед. X		
	П _{мин} - П _{макс}	П	Кг
Холестериновые (n=18)	25-76	50,1±3,9	3,04
Пигментные (n=17)	20 – 88	58±6,1	4,40
Холестерино-пигментные (n=15)	28 – 80	53,0±7,6	2,86
Холестерино-пигментно-кальциевые (n=8)	53 – 302	167±13,1	5,60
Холестерино-кальциевые (n=8)	58 – 321	198±14,8	5,33

Примечание: Кг -/ коэффициент гетерогенности/ = $\frac{П_{макс}}{П_{мин}}$



Рис. 1. Пациент М., 75 лет. Сонограмма. Конкремент холедоха 1,8 см

Таблица 5

Распределение больных по количеству и размерам желчных конкрементов

Количество конкрементов	Размер конкрементов, мм			Всего	
	≤10	10–15	16–20	абс	%
1	11	12	8	31	43,05
2 и более	16	15	10	41	56,95
Всего	27	27	18	72	100,00



Рис. 2. Пациент Ч., 82 года. Сонограмма. Конкремент холедоха 2,2 см

растворяются камни с высоким содержанием холестерина. По данным эхографии, это конкременты с гомогенной гипозоногенной структурой, мягкой акустической тенью позади (или без нее), по данным холецистографии — "плавающие" конкременты. Уточнению состава камней помогает и КТ: более вероятно растворение камней с рентгеновской плотностью менее 70 – 100 ед. X.



Рис. 3. а — пациент Х., 74 года. КТ-изображение. Конкремент холедоха 1,6 см; **б** — пациент П., 75 лет. КТ-изображение. Конкремент холедоха 1,2 см

В работе [7] изучена при помощи КТ рентгеновская плотность содержимого желчного пузыря. Установлена достоверное различие ($p < 0,01$) между плотностью рентгenneгативных камней (52 ± 24 ед.Х) и рентгепозитивных (189 ± 94 ед.Х) конкрементов. По нашим данным, к рентгenneгативным конкрементам относятся холестериновые, пигментные и холестерино-пигментные камни. Денситометрия конкрементов позволяет обосновано назначать препараты желчных кислот при консервативной литолитической терапии камней с рентгеновской плотностью не более 70 – 80 ед.Х.

Выводы. Показана возможность классификации и типирования желчных конкрементов по гистологическим показателям их рентгеновской плотности на КТ-изображениях.

Продемонстрирована информативность сонографического и КТ-обследования в процессе подготовки и проведения сонодинамической контактной литотрипсии.

Для литолиза и литотрипсии необходим такой способ медицинской визуализации, который, дополнительно к классической давал бы ориентировочную информацию о типе конкрементов, их ме-

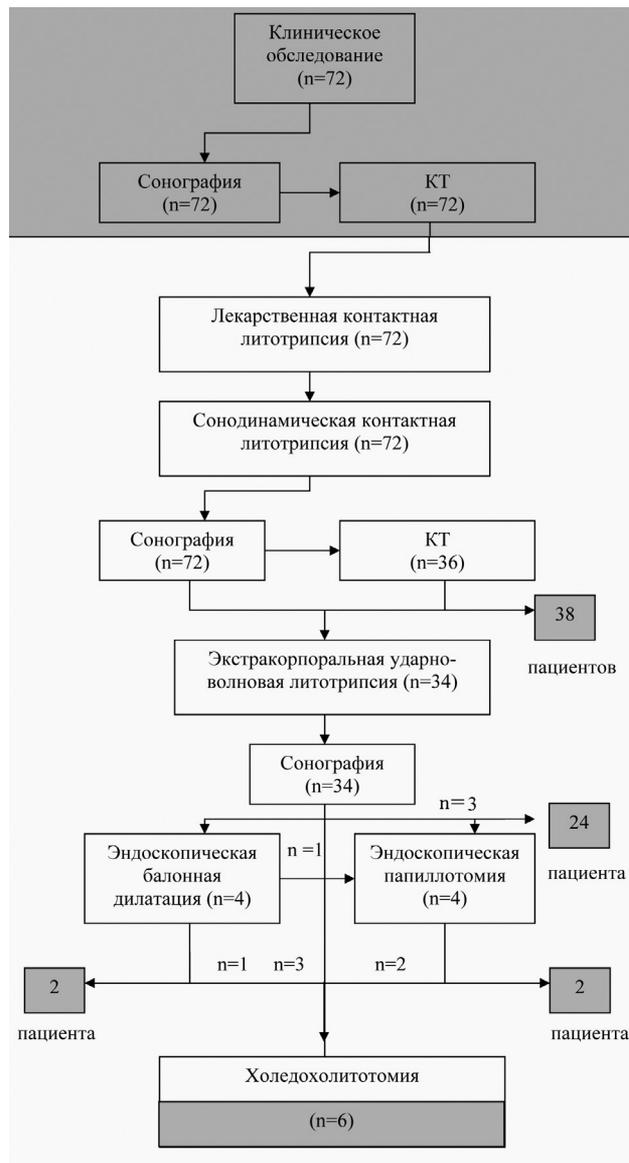


Рис. 3. Маршрутизация больных

ханической прочности, гетерогенности структуры. По-нашему мнению, таким способом является КТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Б.А. Сравнительная оценка различных методов диагностики и хирургическая тактика при холедохолитиазе: Автореф. дис.... канд. мед. наук. 14.00.27/ Институт повышения квалификации врачей ФМБА. — М., 2007. — 26 с.
2. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Камни желчных протоков: клиника, диагностика, современные методы лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. — 2006. — №5. — С. 50 – 58.
3. Даниленко М.В., Туркевич Н.М. Клиническое применение димексида. — К.: Здоров'я, 1976. — 88 с.
4. Дегтярев В.Т., Лосев А.Ю., Музыка П.А. Техника моделирования дислокационных процессов в твердом теле при ультразвуковом нагружении // Научно-технические ведомости СПбГПУ. — 2008. — № 10. — С. 32 – 36.
5. Казакова Л.Г. Консервативные методы литотрипсии // Вестник новых медицинских технологий. — 2001. — №1. — С. 61 – 62.
6. Колотилов Н.Н., Божко Г.Т. Инженерия знания: на пути к реальному спектру фармакологической активности лека-

рственных средств // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. — 2007. — №2. — С. 88 — 91.

7. Кулиш П.А. Лечение желчнокаменной болезни с применением органосохраняющих миниинвазивных технологий: Автореф. дис.... канд. мед. наук. 14.00.27/ Кубанский медицинский университет. — Краснодар, 2009. — 22 с.

8. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы // Терапевтический архив. — 2005. — №2. — С. 5 — 10.

9. Лурін І.А. Сучасні малоінвазивні та ендоскопічні методики у комплексному лікуванні холедохолітазу. Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.03/ Українська військово-медична академія. — К., 2001. — 22 с.

10. Николаев А.В., Раевский П.М. Сонодинамическая терапия злокачественных опухолей // Российский химический журнал. — 1998. — №5. — С. 105 — 111.

11. Салихов Н.Н. Предрасполагающие факторы холедохолитиаза, определяющие оперативную тактику при желчнокаменной болезни: Автореф. дис.... канд. мед. наук. 14.00.27/ СПб МАПО. — СПб., 2007. — 18 с.

12. Терновой К.С., Розенфельд Л.Г., Колотилев Н.Н. Принципы решения медицинских проблем. — К.: Наукова думка, 1990. — 220 с.

13. Шатверян Д.Г. Оценка эффективности двухэтапного эндоскопического лечения калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом. Автореф. дис.... канд. мед. наук. 14.00.27/ Рос. ИЦ хирургии РАМН. — М., 2009. — 25 с.

14. Шелекетина И.И. Современные представления о генезе и принципах типирования желчных конкрементов (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 1996. — №4. — С. 631 — 943.

15. Yumita N., Nishigaki R., Umenura K/ Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180// Jap. J. Cancer Res. — 1990. — №3. — P. 303 — 308.

РЕЗЮМЕ. Продемонстрована інформативність КТ та сонографічного обстежень у процесі проведення підготовки до сонодинамічної літотрипсії. Сонодинамічна літотрипсія проведена у 72 хворих з холедохолітазом. Повна деструкція каменів зареєстрована у 52,8% пацієнтів. Показана можливість класифікації та типування жовчних конкрементів за гістографічними показниками їх рентгенівської щільності.

SUMMARY. Computer tomography informativity and sonographic examination in the process of conducting of sonodynamic lithotripsy preparation has been shown. Sonodynamic lithotripsy was conducted with 72 patients with choledocholithiasis. Complete stone destruction was registered for 52,8% patients. Classification and typing of bilious concrements possible based on histographic indexes of their X-ray density is shown.

Реферативная информация

Применение твердофазных неоднородностей для повышения эффективности ультразвуковой терапии онкологических заболеваний

А. Л. Николаев, А. В. Гопин, В. Е. Божевольнов, Е. М. Трещалина, Н. В. Андропова, И. В. Мелихов
Акустический журнал. — 2009. — Т.55. — № 4—5. — С. 565—574.

Развиваются представления об использовании твердофазных нановключений-соносенсибилизаторов в биоструктурах в качестве концентраторов ультразвука в терапии злокачественных опухолей. Обсуждаются возможности направленного синтеза наночастиц и их агрегатов в опухолевой ткани. Акустические эффекты в полимерных структурах, содержащих твердофазные включения, зависят от природы этих включений и характера их связи с полимерной матрицей. На гелевых системах показано, что соносенсибилизаторы увеличивают локальные тепловые эффекты и амплитудно-зависимое рассеяние ультразвука при распространении в геле. Действие ультразвука на опухоли, содержащие наночастицы золота и некоторых соединений, обеспечивает терапевтический эффект.

Применение ультразвука для направленной нанотерапии злокачественных опухолей

Н. Я. Рапопорт, К.-Х. Нам, Д. Гао, Э. Кэннеди
Акустический журнал. — 2009. — Т.55. — № 4—5. — С. 586—593.

Исследовано направленное химиотерапевтическое воздействие на твердые опухоли с помощью ультразвука и нагруженных доксорубицином или паклитекселем эмульсий перфторпентана. Наноклапты эмульсий накапливались в опухоли путем направленного транспорта химиотерапевтических средств в опухоль или так называемого пассивного таргетинга. Под действием направленного на опухоль терапевтического ультразвука наноклапты превращались в паровые микропузырьки. Наноклапты прочно удерживали нагруженные лекарства *in vivo*, но выбрасывали их в ткань опухоли при вскипании под действием ультразвука, осуществляя тем самым эффективную направленную доставку в опухоль. Подвергнутые такому лечению опухоли эффективно регрессировали, однако затем наблюдался их рецидив. Вторичные опухоли были более резистентны к повторному лечению, чем первичные.