

ЭРИТРОПОЭТИН УЛУЧШАЕТ ЭФФЕКТЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕПСИСА

А.В. Аверьянов¹, А.Г. Коноплянников², Ф.Г. Забозлаев¹, А.С. Сорокина¹, Д.А. Акульшин¹,
О.П. Кузовлев¹, Н.В. Кукайло¹

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

²Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

В последние годы было доказано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) способны уменьшить проявления системной воспалительной реакции и снизить летальность в экспериментальной модели сепсиса. Недавно стало известно, что на поверхности стволовых клеток имеются рецепторы к эритропоэтину (ЭПО). Мы предположили, что введение ЭПО совместно со стволовыми клетками может усилить их эффект и улучшить результаты лечения сепсиса.

Цель исследования: Изучить морфологические и иммунные эффекты комбинации ЭПО и МСК в экспериментальной ЛПС-модели сепсиса у крыс.

Методы: 50 крыс были рандомизированы в 5 групп по 10 животных в каждой: 1-я группа – здоровый контроль, 2-5 группе был внутривенно введен бактериальный ЛПС 20 мг/кг. Через 2 часа после ЛПС животные получили следующее лечение: 3-я группа – МСК (400000 клеток), 4-я группа – эритропоэтин (8,5 мкг), 5-я группа – МСК и эритропоэтин в таких же дозах. Выживших животных забивали на 4-й день эксперимента. Проводилось морфологическое исследование легких, печени, почек, селезенки и тимуса. Также анализировали уровень лейкоцитов, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-alfa в сыворотке крови.

Результаты: Летальность в группах ЛПС не отличалась. Наибольший уровень лейкоцитов наблюдался в группе, получившей комбинированное лечение ($8,5 \times 10^6/\text{ml}$). Не было различий между группами в уровнях TNF, ИЛ-2 и ИЛ-6, но в группах 3 и 5 выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1 β . В группе 5 наблюдалось достоверно меньшая лейкоцитарная инфильтрация межалвеолярных перегородок в легких и зон тубулярной атрофии в почках. Самые значительные различия в группе ЛПС+эритропоэтин отмечены в лимфоидной ткани – гиперплазия белой пульпы селезенки и коркового вещества тимуса, тогда как в остальных группах наблюдалась разная степень атрофии соответствующих зон.

Выводы: Комбинированное введение эритропоэтина и МСК уменьшает острое повреждение легких и почек, приводит к гиперплазии лимфоидной ткани и усиливает иммунный ответ в большей степени, чем раздельное лечение в экспериментальной модели сепсиса у крыс.

Ключевые слова: сепсис, мезенхимальные стволовые клетки, эритропоэтин, эндотоксемия.

ERYTHROPOIETIN IMPROVES EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SEPSIS

Averyanov A.V., Konoplyannikov A.G., Zabozaev F.G., Sorokina A.S., Akulshin D.A.,
Kuzovlev O.P., Kukailo N.V.

In the last years several studies have shown that mesenchymal stem cells (MSCs) are able to reduce the systemic inflammatory response and mortality in experimental models of sepsis. As recently found, the surface of MSCs have receptors for erythropoietin (EPO). So we hypothesized that the introduction of EPO together with MSCs may enhance their effect and improve the results of sepsis treatment.

Aim: To evaluate morphologic and immunologic effects of combined treatment with EPO and MSC in an experimental LPS sepsis model in rats.

Methods: 50 Wistar rats were randomized into 5 groups: Group 1 – the healthy controls, Groups 2-5 were intraperitoneally introduced bacterial LPS 20 mg/kg. Two hours after LPS injection animals received the following intravenous treatments: Group 3 – 4×10^5 allogeneic MSCs, Group 4 – 8.5 µg of recombinant EPO-beta, Group 5 – MSCs and EPO in the same doses. Surviving animals were euthanased on the 4th day. The morphological study of the liver, spleen, thymus, lungs, kidney tissues was performed. We analyzed the tissue changes, white blood cells count and serum level of IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α.

Results: Mortality in LPS groups did not differ. The highest white blood cells count was found in the group of combined treatment EPO+MSCs (8.15×10^6 cells/ml) compared with controls (2.15×10^6 cells/ml) and LPS controls (6.52×10^6 cells/ml). There were no differences in levels of TNF-α, IL-2 and IL-6 between the groups, but serum IL-1β level in groups 2 and 4 was significantly higher than in treated with MSCs and MSC + EPO animals. Histologically in the group 5 we observed significantly less leukocyte lung interalveolar septal infiltration and kidney tubular dystrophy. The most significant differences in group LPS + EPO were found in the lymphoid tissue – considerable hyperplasia of spleen white pulp and thymus cortex, whereas in the other groups different degrees of atrophy of the corresponding zones were noted.

Conclusions: Combined treatment with EPO and MSCs can reduce acute lung injury and kidney damage, cause hyperplasia of lymphoid tissue and enhance the immune response more than separate treatment in an experimental model of sepsis in rats.

Key words: sepsis, mesenchymal stem cells, erythropoietin, endotoxemia.

Сепсис является лидирующей причиной летальности, не связанной с сердечной патологией, в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире [1]. Несмотря на то, что благодаря внедрению современных клинических рекомендаций в развитых странах произошло снижение смертности при сепсисе с 37% до 30,8%, сами эксперты признают, что при существующем уровне развития медицины «потолок» выживаемости практически достигнут и дальнейшие ожидания связаны с появлением новых медицинских препаратов и технологий лечения тяжелого сепсиса и септического шока [2]. Одним из таких перспективных направлений можно считать трансплантацию мезенхимальных (стромальных) стволовых клеток (МСК). Стоит заметить, что приоритет в открытии МСК принадлежит советскому ученому А.Я. Фриденштейну, чья статья "Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues" [3], датированная 1968 г., до настоящего времени является одной из наиболее цитируемых. Фриденштейн первым в мире установил, что в костном мозге наряду с гемопоэтическими клетками существует популяция стволовых клеток, способных дифференцироваться в клетки мезенхимального ростка – фибробласты, остеобласты, хондроциты, адипоциты, что спустя несколько лет было подтверждено мно-

гими исследованиями, выполненными на Западе. Особенностью МСК является не только потенциальная возможность их трансформации в гетерогенные клетки разных органов, получившая название пластичности, но и способность самостоятельно или опосредованно индуцировать продукцию ряда активных медиаторов разнообразных процессов – воспаления, фиброза, регенерации – цитокинов, факторов роста и их ингибиторов, ферментов и др. (паракринная активность) [4]. Процессы ускоренного апоптоза, эндотелиальная травма, нарушения микроциркуляции, угнетение иммунорегуляции, повреждение миокарда – те патогенетические механизмы сепсиса, которые теоретически могут быть компенсированы паракринными и пластическими эффектами СК.

В 2007 г. J Xu et al. сообщили, что МСК, будучи введенными мышам вместе с бактериальным липополисахаридом, предотвращают не только острое повреждение легких, но и системный воспалительный ответ, достоверно снижая сывороточные уровни провоспалительных цитокинов IFN-γ, IL-1β, IL-6, MIP-1α и IL-8 [5]. Другое экспериментальное исследование, доказавшее эффективность МСК в модели сепсиса у мышей, вызванной перевязкой и пункцией толстой кишки, было выполнено Shirley H. J. Mei с коллегами в университете Оттавы [6]. В этой работе установлено не толь-

ко снижение уровня маркеров системного воспаления под влиянием МСК, но и уменьшение бактериальной обсемененности селезенки и признаков полиорганной недостаточности. В еще одном исследовании на эндотоксемической модели сепсиса у крыс доказано снижение функциональной депрессии миокарда и подавление тканевой экспрессии интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у животных, получивших лечение МСК [7]. В дальнейшем те же авторы установили, что данные эффекты более выражены у МСК, донорами которых были самки [8].

Важным, недавно установленным свойством МСК, объясняющим их эффективность при инфекционных процессах, является самостоятельная продукция антимикробного пептида – кателицидина hCAP-18/LL-37, подавляющего рост Гр-отрицательных микроорганизмов. Поскольку при ингибировании данного протеина противoinфекционная активность МСК снижалась почти в 2 раза, авторы сделали вывод, что прямой антибактериальный эффект МСК при легочной инфекции сопоставим по значимости с традиционно упоминаемыми пластичностью и паракринной активностью [9].

Одним из ограничивающих факторов применения МСК при сепсисе и остром повреждении легких является высокая степень апоптоза трансплантируемых клеток. Она обусловлена с одной стороны апоптоз-стимулирующим эффектом провоспалительных цитокинов, прежде всего – фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), а с другой – окислительным стрессом, также ускоряющим гибель МСК и прогениторных клеток (клеток-предшественников) [10, 11]. Одним из направлений современной регенеративной медицины является поиск путей выживаемости трансплантированных СК и усиления их эффектов. Поскольку недавно стало известно, что МСК содержат на своей поверхности рецепторы к эритропоэтину (ЭПО) [12], мы предположили, что комбинированное введение МСК и ЭПО может предотвратить апоптоз последних и увеличить клиническую эффективность клеточной трансплантации. С этой целью было проведено экспериментальное исследование, результаты которого представлены в данной статье.

Материал и методы исследования:

Мезенхимальные стволовые клетки:

Культура МСК (пассаж 5) была выращена из костного мозга крыс линии Вистар, самок, по

модифицированной методике [13]. У крыс-доноров клетки костного мозга для посева в культуру получали из бедренной кости после введения им для эвтаназии раствора нембутала (70 мг/кг). Полученные в строго стерильных условиях примерно 107 костномозговых клеток помещали в пробирки с гепарином (100 ЕД/мл пунктата). После отстаивания эритроцитов в течение 1-2 часов при комнатной температуре супернатант отсасывали пастеровской пипеткой, выделенные клетки отмывали в среде 199 ("Sigma", USA), центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин, осадок ресуспендировали в ростовой среде. В качестве ростовой использовалась среда RPMI-1640 ("Sigma", USA), содержащая пенициллин (100 ЕД/мл), амфотерицин (100 нг/мл), L-глутамин 2 мМ, 20% эмбриональной телячьей сыворотки. Культивирование проводилось в пластиковых флаконах Карреля ("Sigma", USA) с площадью дна 25 см², в которые вносили 5 $\times$ 10⁶–10⁷ клеток костного мозга в 8 мл ростовой среды. Флаконы продували газовой смесью, содержащей 5% углекислого газа и 95% воздуха, и помещали их в обычный термостат 37°C. Продувание флаконов такой газовой смесью проводили каждый раз, когда меняли среду или пересеивали клетки в новые культуральные флаконы. При достижении сливного (конфлюэнтного) монослоя клетки пересеивали с использованием 0,25% раствора трипсина ("Sigma", USA) в новые флаконы вначале с той же площадью дна (25 см²), а впоследствии при нарастании клеточной массы – в большие культуральные флаконы с площадью дна 175 см². Такой метод позволял к концу 5-6 недели добиться получения популяции МСК в количестве (1-2) $\times$ 10⁸ клеток, достаточных для трансплантации в организм крыс-реципиентов. При изучении методом проточной цитофлюорометрии специфических маркеров полученных культур МСК было показано, что они относятся к популяции CD10^{low} CD34⁻ CD45⁻ CD90⁺ CD105⁺ клеток, что характерно для клеток, происходящих из мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток взрослого организма. Это заключение было подтверждено способностью полученной культуры клеток при изменении условий культивирования и использования соответствующих индукторов к дифференцировке в четырех исследованных в нашей работе направлениях – в остециты, хондроциты, адипоциты и кардиомиоциты (в последнем случае при применении деметили-

рующего агента – 5-азацитидина).

Дизайн исследования: 50 крыс самок линии Wistar, в возрасте 3-х месяцев, весом 180-200 гр, были разделены на 5 групп по 10 животных

в каждой (рис. 1).

1-я группа использовалась в качестве здорового контроля, а остальным интраперитонеально введен бактериальный липополисахарид,

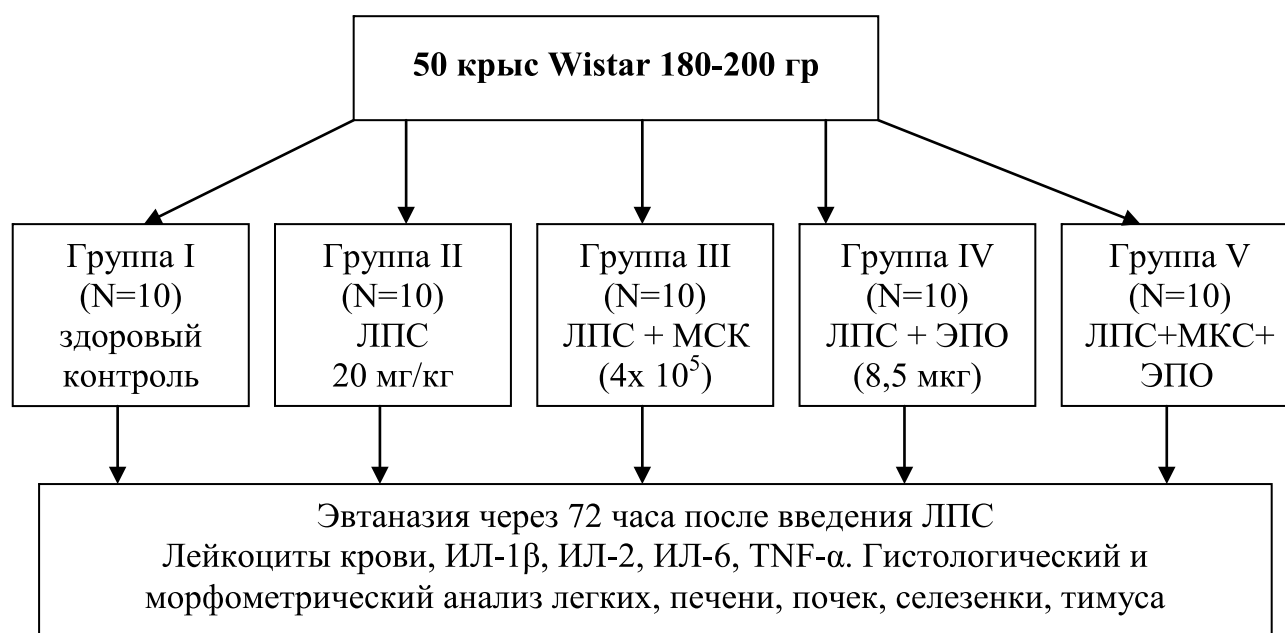


Рис. 1. Дизайн исследования

выделенный из культуры *Escherichia coli* 0111: B4 (Sigma, USA) в дозе 20 мг/кг веса. Группа 2 оставлена в качестве контроля сепсиса. Спустя 2 часа после инъекции ЛПС животные получили следующее лечение: группа 3 – внутривенная инфузия 4×10⁵ аллогенных МСК; группа 4 – внутривенное введение 8.5 мкг рекомбинантного ЭПО-β; группа 5 – комбинацию МСК и ЭПО в эквивалентных дозах. Животных забивали через 72 часа путем внутрибрюшинного введения нембутала с забором крови на работающем сердце для гематологического и иммуноферментного анализа. Для дальнейшего морфологического исследования были использованы легкие, печень, почки, селезенка и тимус. В легкие для фиксации ткани интратрахеально через катетер вводили 10% формалин под давлением 20 см водн. ст. до их полного расправления. После этого перевязывали трахею и извлекали комплекс легкие-сердце из плевральной полости. Почки, печень, селезенку, тимус выделяли из органокомплекса и помещали вместе с легкими в 10% нейтральный формалин объемом, 5-кратно превышающим объем фиксируемых органов, на трое суток. Затем из каждого органа, кроме тимуса, вырезали кусочки толщиной 0,4 см. Вилочковую железу исследовали

отдельно. Полученный материал обезживали в восходящих по концентрации спиртах, заливали в парафиновые блоки и приготавливали срезы толщиной 0,4-0,5 мкм по общепринятой методике. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван-Гизон. Проводился количественный, качественный и полуколичественный анализ результатов гистологического исследования полученных препаратов с использованием микроскопа Nikon eclipse 50i, камеры DS-Fi1 и компьютерной программы "NIS-Elements BR". Качественно оценивались степень проявления интерстициального и внутриальвеолярного отека легких, а также состояние кортико-медуллярного соотношения в ткани тимуса. Морфологические изменения печени и почек оценивали полуколичественным методом по шкале баллов: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительные изменения, 2 – умеренные, 3 – выраженные. При этом для анализа были выбраны следующие признаки: дистрофия гепатоцитов и эпителия проксимальных и дистальных почечных канальцев; степень сосудистого полнокровия ткани почек. Количественно оценивались объем белой пульпы селезенки, Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса и тол-

щина межалъвеолярных перегородок.

Уровень лейкоцитов в крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-8222J/К (Япония). В сыворотке крови проводили измерение концентрации следующих цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α . Использованы ИФА наборы с антителами крыс Quantikine immunoassay и R&D systems. Иммуно-ферментный анализ выполнен на автоматическом планшетном ИФА-анализаторе ВЕР 2000 (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows StatSoft Inc.", Версия 6.0. Данные таблиц представлены как выборочное среднее $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий оцениваемых показателей между исследуемыми группами вычисляли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Достоверной разницы в летальности между исследуемыми группами не установлено. Все животные умерли в течение первых суток эксперимента: в группах 2, 3, 5 – по 2 крысы; в группе 4 погибло 3 животных. Причинами смерти были острый респираторный дистресс-синдром (7 животных) и его комбинация с острой почечной недостаточностью (2 животных).

При оценке уровня лейкоцитов в крови достоверно большая, чем у других животных лейкоцитарная реакция ($8,15 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась в группе 5, получившей комбинированное лечение МСК и ЭПО (рис. 2). В группе 3 (трансплантация МСК) уровень лейкоцитов составил $4,05 \pm 2,35 \times 10^9/\text{л}$, а в группе 4 (введение ЭПО) – $5,6 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$. В то же время в группе 2 (контроль ЛПС) данный показатель находился на уровне $6,52 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$. Все группы, получившие ЛПС (2-5) достоверно отличались по числу лейкоцитов в крови от здоровых животных, у которых эта цифра составила $2,15 \pm 0,41 \times 10^9/\text{л}$.

При сравнении уровня исследуемых цитокинов мы не обнаружили достоверных различий между группами, за исключением ИЛ-1 β , который в сыворотке крыс, получивших ЭПО и МСК, (58 ± 22 пг/мл) был ниже чем в контроле ЛПС (155 ± 90 пг/мл), приближаясь к уровню у здоровых животных (38 ± 40 пг/мл).

Главные гистологические характеристики

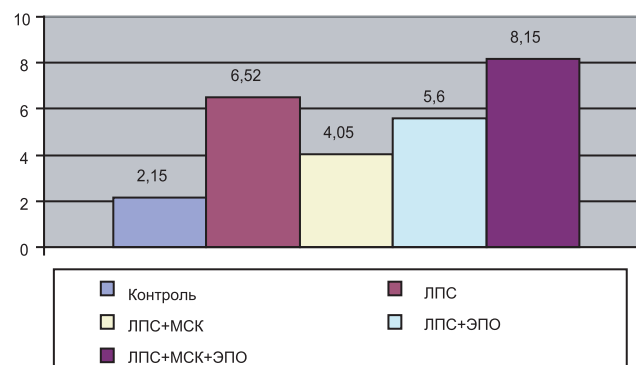


Рис. 2. Уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в исследуемых группах.

исследованных органов, поддающиеся количественному и полуколичественному анализу, представлены в табл. 1

При гистологическом анализе легких, почек и лимфоидных органов выявлены достоверные отличия по большинству оцениваемых показателей между группой здорового контроля и группами 2, 3 и 4. В то же время тканевые характеристики между группами 1 и 5 значимо не отличались (табл.1). В группе 5 (МСК+ЭПО) степень интерстициального отека легких была наименьшей (рис. 3), эпителий проксимальных и дистальных почечных канальцев с минимальными признаками дистрофии и некроза. У этих же животных особенно обращала на себя внимание выраженная гиперплазия белой пульпы селезенки и пролиферация Т-лимфоцитов кортикального слоя тимуса, в отличие от животных остальных групп, получивших ЛПС, у которых имела место редукция лимфоидного компонента (рис. 4). В группе ЭПО гистологические изменения практически не отличались от группы 2 (контроль сепсиса), за исключением почек, в которых имело место умеренное, но достоверное снижение степени дистрофии эпителия почечных канальцев. У крыс, получивших лечение МСК, наблюдалась положительная тенденция снижения сосудистого полнокровия легких и почек, но она уступала таковым изменениям в группе 5. Однако в данной группе наилучшие результаты по гистологической картине отмечены в паренхиме печени, которая отличалась наименьшей степенью дистрофии гепатоцитов.

Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования в целом подтверждают гипотезу о положительном влиянии эритропоэтина на эффекты МСК в экспе-

Таблица 1

Характеристики морфологических изменений в исследуемых группах

Группы	I	II	III	IV	V
Толщина межалъвеолярных перегородок (μм)	10,32 ± 2,05	31,25 ± 2,9	15,3 ± 2,29	18,6 ± 1,1	10,82 ± 1,08
Дистрофия эпителия почечных канальцев (баллы)	0	2,54 ± 0,31	2,22 ± 0,29	1,90 ± 0,12	0,74 ± 0,19
Сосудистое полнокровие ткани почек (баллы)	0,21 ± 0,07	0,72 ± 0,09	0,43 ± 0,03	0,32 ± 0,05	0,24 ± 0,04
Дистрофия гепатоцитов (баллы)	0	2,43 ± 0,43	1,22 ± 0,45	1,92 ± 0,37	2,03 ± 0,30
Объем Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса (%)	86,24 ± 2,88	34,59 ± 1,34	49,37 ± 2,16	38,21 ± 1,73	81,48 ± 2,63
Объем белой пульпы селезенки (%)	23,95 ± 2,8	11,15 ± 3,8	19,9 ± 2,92	22,8 ± 0,98	27,15 ± 2,89

риментальной модели сепсиса. Тем не менее, один из важнейших показателей успешного лечения – уровень летальности, не отличался между опытными и контрольной группами, несмотря на то, что у выживших животных имели место вполне достоверные различия в степени поражения органов-мишеней. По-видимому, данный факт связан с особенностями эндотоксемической модели сепсиса. У животных, получающих инъекцию ЛПС, пик воспалительного ответа с освобождением множества цитокинов приходится на первый час после инъекции [14]. Мы предполагаем, что введение МСК и ЭПО через 2 часа после ЛПС уже не смогло оказать позитивного эффекта на тех животных, у которых к тому времени уже развилось критическое повреждение легких и почек. В уже цитированной работе S Mei et al уровень летальности в группах контроля и терапии МСК также достоверно не отличался, однако среди животных, которым с первого дня был назначен антибиотик, 7-дневная выживаемость в группе МСК составила 50%, в то время как в группе плацебо – менее 20% [6]. Необходимо также учесть, что доза введенных в наше исследование МСК (400000 клеток) в 5-7 раз ниже стандартной эффективной дозы (2000000-3000000 клеток) используемой для животных такого веса [15]. Выбор заниженной дозировки МСК был не случайным и сделан для того, чтобы более точно вычленили влия-

ние эритропоэтина. Поскольку предшествующие исследования показали весьма высокие результаты лечения сепсиса МСК в привычных режимах дозирования, добавление ЭПО в такой ситуации могло не принести значительных дополнительных плюсов. Именно невысокой дозой МСК мы объясняем не столь яркие эффекты в группе 3 (получившей только МСК) в сравнении с отчетами по аналогичным экспериментам.

Особенностью динамики цитокинов в липополисахаридной модели сепсиса можно объяснить отсутствие достоверных различий в уровнях ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α. Максимальная концентрация в сыворотке этих медиаторов воспаления наблюдается к концу 3-го часа после введения ЛПС. Но уже к 6-му часу уровни TNF-α и ИЛ-6 падают в 2-3 раза от максимума, полностью нормализуясь через 2 суток [16]. Наиболее долго живущий цитокин ИЛ-1β, который определяется в повышенных концентрациях до 4-5 дня эксперимента.

Лейкоцитарная реакция крови у крыс, получивших комбинацию МСК и ЭПО, оказалась достоверно выше, чем в остальных группах. Если оценивать уровень лейкоцитов только как маркер тяжести воспаления, то можно сделать вывод о неэффективности лечения. Однако если рассматривать подобную ситуацию как усиление иммунного ответа, то следует признать, что подобная комбинация напротив, более эф-

фективна. Полученные результаты гематологического анализа вполне согласуются с данными морфологического исследования тимуса и се-

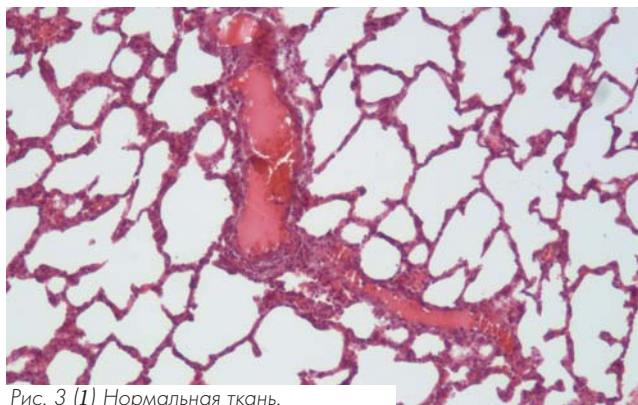


Рис. 3 (1) Нормальная ткань.

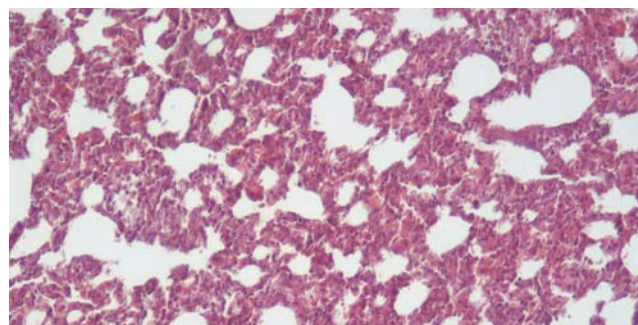


Рис. 3. (2) Контроль ЛПС – лейкоцитарная инфильтрация интерстиция и альвеолярных пространств, отек, утолщение межальвеолярных перегородок

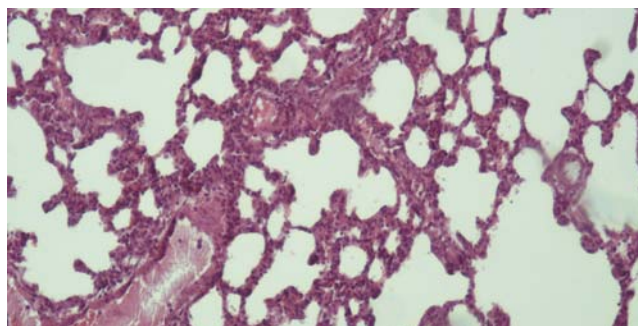


Рис. 3. (3) Умеренное снижение лейкоцитарной инфильтрации и отека после введения МСК

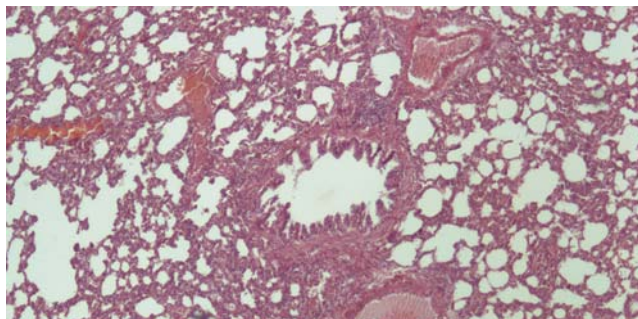


Рис. 3. (4) Незначительное уменьшение признаков острого повреждения легких в группе ЭПО

лезенки, где отмечена гиперплазия коркового вещества и белой пульпы, в отличие от остальных групп, получивших ЛПС в которых наблюдалась различная степень атрофии лимфоидной ткани. Вряд ли мы сможем однозначно ответить на вопрос о механизмах такого феномена, однако, можно обсуждать несколько основных событий: во-первых, известно, что стволовые клетки подавляют экспрессию $TNF-\alpha$, препятствуя апоптозу многих типов клеток, включая лимфоциты [17, 18].

Во-вторых, эритропоэтин также оказывает антиапоптозное действие на тимус и селезенку в модели сепсиса через подавление каспаз 3, 8, 11 и эндогенной продукции NO [19]. Наконец, на лейкоцитах, также как на гемопоэтических стволовых клетках, имеются рецепторы к ЭПО, через которые возможна дополнительная стимуляция лейкоцитарного роста и увеличение продолжительности жизни лейкоцитов [20].

Попытки использовать эритропоэтин для лечения сепсиса в клинических исследованиях предпринимались неоднократно, однако его потенциальная польза, основанная на иммуностропных и вазопрессорных эффектах, уступала связанным с ним осложнениям, прежде всего тромбозам, во многом определявшим исход заболевания [21]. Тем не менее, на уровне экспериментальных моделей сепсиса положительные результаты ЭПО отмечены при различных токсических состояниях [22, 23].

Наши результаты свидетельствуют, что изолированное применение ЭПО хотя и может вносить некоторый позитивный вклад в уменьшение повреждения почек и апоптоза лимфоидной ткани, в целом уступает как монотерапии низкими дозами МСК, так и комбинации МСК и ЭПО.

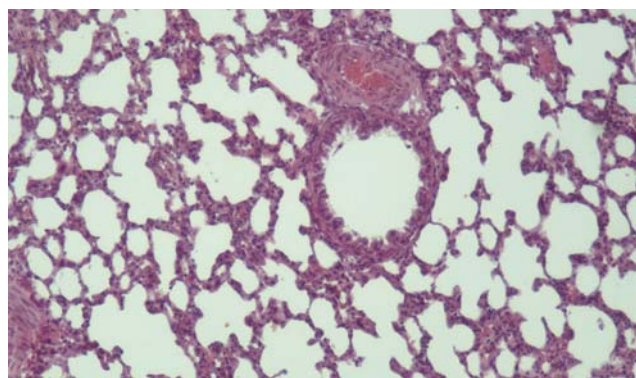


Рис. 3. (5) Значительная редукция воспалительных изменений после введения МСК и ЭПО

Рис. 3. Репрезентативная микрофотография ткани легких в группах (гематоксилин-эозин, $\times 100$).

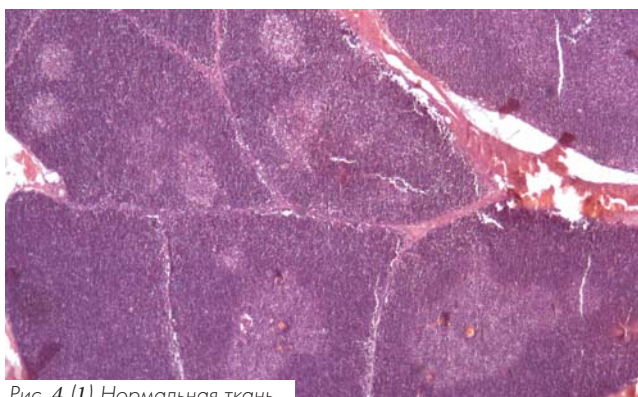


Рис. 4 (1) Нормальная ткань.

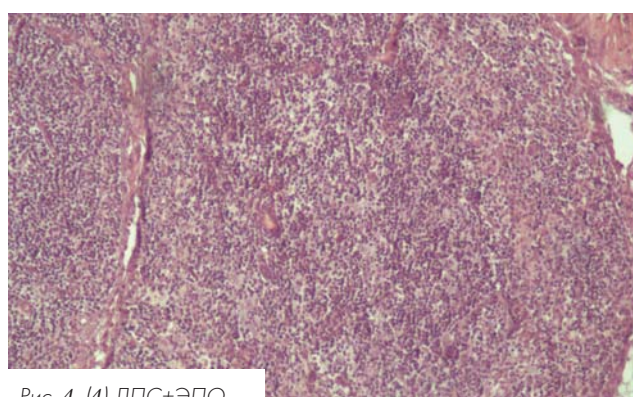


Рис. 4. (4) ЛПС+ЭПО

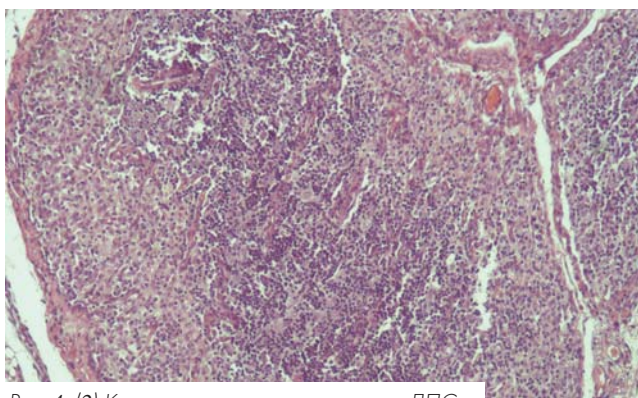


Рис. 4. (2) Кортико-медуллярная инверсия ЛПС.

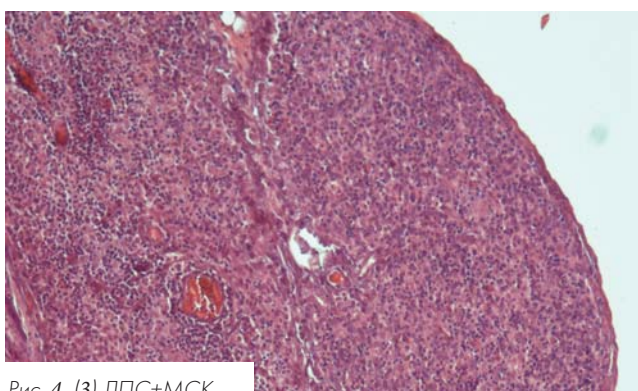
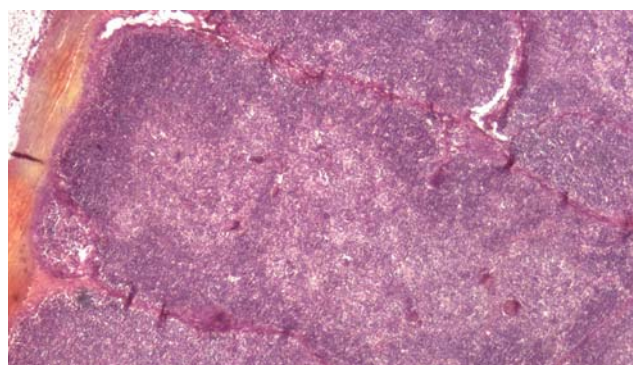


Рис. 4. (3) ЛПС+МСК

Рис. 4. Репрезентативная микрофотография ткани тимуса через 72 часа после введения липополисахарида (гематоксилин-эозин $\times 100$). Проплиферация Т-лимфоцитов коркового вещества тимуса в группе комбинированного лечения эндотоксемии МСК +ЭПО (5).

Заключение

Выполненное исследование показало, что одновременное применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток и рекомбинантно-

го эритропоэтина в эндотоксемической модели у крыс оказывает синергичный положительный эффект, превосходящий результаты раздельного лечения исследуемыми субстратами. Лучшие показатели при комбинированной терапии были достигнуты в отношении легких, почек, селезенки и тимуса. Поскольку состояние именно этих органов часто определяет исход заболевания, есть надежда, что при подтверждении данных эффектов в клинических исследованиях идея синергизма МСК и ЭПО может стать основой для нового направления лечения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Литература

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979-2000. *N Engl J Med* 348:1546-1554.
2. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis *Intensive Care Med* (2010) 36:222-231.

3. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 1968 ; 6 (2): 230 - 247.

4. García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Oct; 10(10):1453-68.

5. Xu J, Woods CR, Mora AL, et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007;293:L131-41
6. Mei SH, Haitzma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Inflammation while Enhancing Bacterial Clearance and Improving Survival in Sepsis *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 182 (8) 1047-57.
7. Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL, et al. Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia *Surgery.* 2010; 148(2):444-52.
8. Manukyan MC, Weil BR, Wang Y, et al. Female stem cells are superior to males in preserving myocardial function following endotoxemia *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* June 2011 300:(6) R1506-R1514
9. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X et al, Antibacterial Effect of Human Mesenchymal Stem Cells Is Mediated in Part from Secretion of the Antimicrobial Peptide LL-37 *Stem Cells* 2010;28:2229-2238.
10. Chen TG, Zhong ZY, Sun GF, Effects of tumour necrosis factor-alpha on activity and nitric oxide synthase of endothelial progenitor cells from peripheral blood *Cell Prolif.* 2011 Aug;44(4):352-9.
11. Wei H, Li Z, Hu S, Chen X, Cong XJ Apoptosis of mesenchymal stem cells induced by hydrogen peroxide concerns both endoplasmic reticulum stress and mitochondrial death pathway through regulation of caspases, p38 and JNK *Cell Biochem.* 2010 Nov 1;111(4):967-78 .
12. McGee S. J., Havens A. M., Shiozawa Y. et al Effects of erythropoietin on the bone microenvironment Growth Factors, February 2012, Vol. 30, No. 1 : P. 22-28
13. Цыб А.Ф., Коноплянников А.Г., Колесникова А.И., Павлов В.В. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник Российской Академии медицинских наук*, 2004, т. 59, № 9, стр. 71-76.
14. Jesmin S, Yamaguchi N, Zaedi S, Time-dependent expression of endothelin-1 in lungs and the effects of TNF- α blocking peptide on acute lung injury in an endotoxemic rat model *Biomed Res.* 2011 Feb;32(1):9-17.
15. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y et al, Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Attenuate Organ Injury Induced by LPS and Burn *Cell Transplant.* 2010 ; 19(6): 823-830.
16. Harris JF, Aden J, Lyons CR, Tesfaigzi Y Resolution of LPS-induced airway inflammation and goblet cells hyperplasia is independent of IL-18 *Respiratory Research* 2007, 8:24 doi:10.1186/1465-9921-8-24.
17. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007;179:1855-1863.
18. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010;156:188-205.
19. Koroglu TF, Yilmaz O, Ozer E, Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced splenic and thymic apoptosis in rats *Physiol Res.* 2006;55(3):309-16.
20. Heberlein C, Fischer KD, Stoffel M The gene for erythropoietin receptor is expressed in multipotential hematopoietic and embryonal stem cells: evidence for differentiation stage-specific regulation. *Mol Cell Biol* 12: 1815-1826, 1992.
21. Walden AP, Young JD, Sharples E. Bench to bedside: A role for erythropoietin in sepsis *Crit Care.* 2010;14(4):227.
22. Mitra A, Bansal S, Wang W et al, Erythropoietin ameliorates renal dysfunction during endotoxaemia *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2349-2353.
23. Calvillo L, Latini R, Kajstura J et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 200, 100: 4802-4806.

Информация об авторах:

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел. +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru

Коноплянников Анатолий Георгиевич – руководитель отделения клеточной и экспериментальной лучевой терапии
ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, проф., д.б.н.
Тел.: 8-4843-99-32-90, e-mail: konopl@obninsk.ru

Забозлаев Федор Георгиевич – зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор.
Тел.: (495) 395-64-89, e-mail: fzab@mail.ru

Сорокина Анастасия Викторовна – лаборант патолого-анатомического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Акульшин Дмитрий Александрович – зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Кузовлев Олег Петрович – Генеральный директор ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор

Кукайло Наталья Васильевна – врач клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АЛЬВЕОЛЯРНЫМ ПРОТЕИНОЗОМ

А.Г. Сотникова, А.В. Аверьянов, Т.А. Турусина, В.Н. Лесняк, Д.В. Сазонов,
О.В. Данилевская, А.Л. Черняев

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Представлен случай редкого заболевания легких – альвеолярного протеиноза, в диагностике которого использовались современные технологии, включая конфокальную лазерную эндомикроскопию дыхательных путей (альвеоскопию). После подтверждения диагноза пациенту выполнен высокообъемный лечебный бронхоальвеолярный лаваж обоих легких с положительной клинической и рентгенологической динамикой.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, альвеоскопия, бронхо-альвеолярный лаваж.

MODERN TECHNOLOGIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENT WITH ALVEOLAR PROTEINOSIS

Sotnikova AG, Averyanov AV, Turusina TA, Lesnyak VN, Sazonov DV,
Danilevskaya OV, Chernyaev AL

The case of a rare lung disease – alveolar proteinosis diagnosed with advanced technologies, including confocal laser endomicroscopy of respiratory tract (alveoscopy) is presented. After confirming the diagnosis the patient underwent high volume bronchoalveolar lavage of both lungs with positive clinical and radiologic dynamics.

Key words: Alveolar proteinosis, alveoscopy, broncho-alveolar lavage.

Альвеолярный протеиноз (АП) – (синонимы: альвеолярный липопротеиноз, альвеолярный фосфолипидоз) – заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся умеренно прогрессирующей одышкой вследствие накопления в альвеолах фосфолипидов и белкового материала, дающего положительную ШИК-реакцию (PAS-реакцию). Болезнь была впервые описана S.H. Rosen с соавторами в 1958 г.

Альвеолярный протеиноз относится к редким заболеваниям; встречается от 1 до 4 случаев на 1 млн взрослых. Болеют преимущественно лица среднего возраста (20-50 лет), причем мужчины чаще, чем женщины (3:1) [1].

Выделяют следующие формы АП: генетическую, аутоиммунную (ранее называвшуюся идиопатической) и вторичную (псевдопротеиноз). Генетическая форма обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сур-

фактанта В и С или β_c цепи рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) и встречается чаще у детей [2].

Вторичная форма развивается на фоне опухолевых процессов различной локализации, тяжелых иммунодефицитных состояний или вследствие ингаляционного повреждения легочной паренхимы неорганической пылью, токсическими парами, озоном, NO₂.

В 90% случаев АП заболевание считается аутоиммунным, т.к. у пациентов обнаруживают повышенные титры антител к ГМКСФ. Среди заболевших преобладают курильщики (70%).

Ключевую роль в патогенезе заболевания играет нарушение обмена сурфактанта. Сурфактант – белковолипоидный комплекс, снижающий поверхностное натяжение в альвеолах: на 80% состоит из фосфолипидов, на 10%

– из холестерина и на 10% – из белков. Липиды и белки сурфактанта синтезируются альвеолоцитами 2-го типа, и катаболизируются альвеолярными макрофагами. Этот процесс регулируется ГМКСФ, который, присоединяясь к поверхностным рецепторам альвеолярных макрофагов и альвеолоцитов 2-го типа, обеспечивает утилизацию сурфактанта. Подавление активности ГМКСФ антителами приводит к тому, что клетки-мишени (альвеолярные макрофаги) не получают сигнал для захвата и расщепления сурфактанта, происходит его избыточное накопление в альвеолах, вследствие чего уменьшается газообменная поверхность.

При патолого-анатомическом исследовании отмечается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа. В альвеолах содержится материал, который представляет собой сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды, дающие яркий пурпурный цвет при окрашивании реактивом Шиффа (ШИК-реакция) (рис. 1). Изменения выявляют преимущественно в субплевральных отделах легких. Характерна неравномерность поражения: часть альвеол может быть заполнена белковолипидным материалом, а соседние участки могут оставаться интактными. Структура альвеол и межальвеолярных перегородок не нарушена [3].

В течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно. Нередко оно является случайной находкой при профилактическом флюорографическом исследовании. Основной клинический признак болезни – медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться кашлем (сухим или со скудной мокротой) и неспецифическими симптомами, такими как субфебрильная температура, дискомфорт в грудной клетке, снижение массы тела, быстрая утомляемость. Течение болезни, как правило, хроническое, однако описаны и острые формы. Из осложнений следует отметить возможное присоединение бактериальной или грибковой инфекции, развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца. Туберкулез осложняет течение АП в 3-5% случаев [1].

Трудности диагностики обусловлены отсутствием патогномичных клинических признаков. От начала заболевания до установления диагноза нередко проходит около 3 лет. 40% больных с АП первоначально ставят диагноз двусторонней пневмонии, часто диагностируют туберкулез и назначают противотуберкулезную

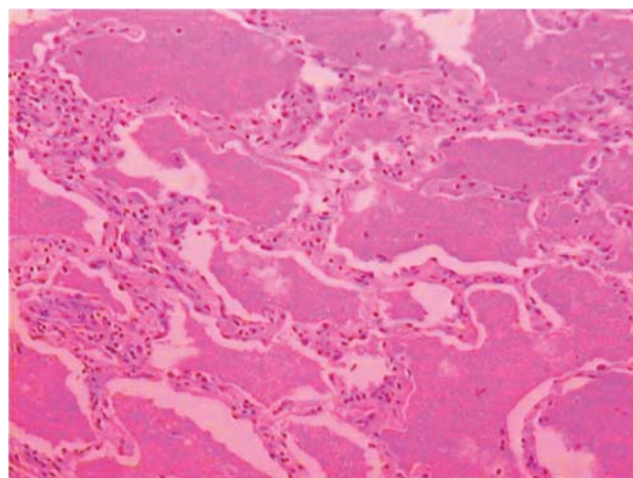


Рис. 1. Гистологический препарат легкого при альвеолярном протеинозе – окраска реактивом Шиффа.

Структура альвеол не нарушена. Аморфное ацидофильное содержимое в альвеолярных пространствах.

терапию. При физикальном исследовании больных характерных изменений не выявляется, лабораторные данные также неспецифичны. При исследовании мокроты может быть выявлено ШИК-положительное вещество.

Показатели ФВД могут быть в пределах нормы. По мере прогрессирования болезни выявляют тенденцию к формированию рестриктивного синдрома: снижается диффузионная способность легких. Степень гипоксемии зависит от тяжести заболевания.

На рентгенограммах у больных АП определяют мелкоочаговые (мелкоточечные) затемнения, имеющие тенденцию к слиянию.

Подробнее следует остановиться на характерных симптомах альвеолярного протеиноза выявляемых при компьютерной томографии высоких разрешений (рис. 2, 3):

1. Наличие зон «матового стекла»:
 - всегда одновременно в обоих легких
 - достаточно четко отграничены от неизменной паренхимы, что придает им «географический вид», могут иметь очень четкие контуры в случае прилегания к плевре междольковых щелей
 - нет четкой анатомической привязки
 - процесс может быть фокальным («пятнистым») или распространенным.
2. Утолщение междольковых перегородок:
 - только в зонах «матового стекла»
 - характерный вид «булыжной мостовой» ("crazy paving"). В основе симптома – утолщение междольковых перегородок, обусловлен-

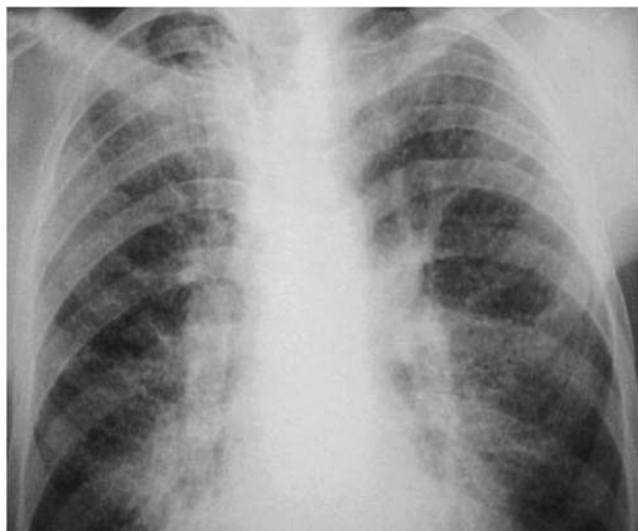


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного с альвеолярным протеинозом. Картина двустороннего неоднородного "пятнистого" затемнения по форме напоминающего "крылья летучей мыши". Изменения чаще носят симметричный характер. Рентгенологическая картина напоминает альвеолярный отек легкого.

ное отеком и неравномерной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией [4].

ФБС не выявляет каких-либо признаков, характерных для АП. Жидкость БАЛ при АП имеет характерные особенности. Это маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая жидкость, которая образует белый осадок при отстаивании. В ней определяется многократно увеличенное (в 10-100 раз) содержание белка. Практически у всех больных с аутоиммунным АП в жидкости БАЛ и в сыворотке крови выявляют антитела к ГМКСФ. При исследовании с помощью электронной микроскопии обнаруживают, что альвеолярные макрофаги заполнены фаголизосомами, ламеллярными тельцами, каплями холестерина, липидов. Концентрические ламеллярные тельца, содержащие фосфолипиды, тубулярный миелин и миелиновые структуры в альвеолярных пространствах и в жидкости БАЛ, патномоничны для АП.

Характерными для АП является обнаружение при электронной микроскопии в альвеолах и альвеолярных макрофагах сурфактанта в виде пластинчатых телец с характерными остроконечными отверстиями – следами выделившихся во время обработки материала кристаллов холестерина.

При подозрении на альвеолярный протеиноз необходимо выполнить иммуноферментный анализ на определение антител к ГМКСФ.

Их концентрация >19 мкг/мл является диагностическим порогом для аутоиммунного АП.

Инновационным методом, который возможно скоро войдет в арсенал врачей для диагностики АП является конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей – новый бронхоскопический метод, основанный на визуализации внутриальвеолярных структур, обладающих аутофлуоресценцией, при помощи специального зонда.

Ранее для верификации диагноза обязательным было проведение биопсии легочной ткани (трансбронхиальной или видеоторакоскопической). В настоящее время в случае наличия 3-х критериев: характерной картины на КТВР, белкового материала в жидкости БАЛ и значимого титра антител к ГМКСФ диагноз АП может быть установлен с высокой степенью достоверности [2].

Эффективным методом лечения больных АП является лечебный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), который применяется с 1965 г. Процедура проводится под наркозом, одно легкое вентилируется кислородом через двухпросветную трубку, а второе легкое промывают теплым стерильным изотоническим раствором. Общий объем жидкости зависит от объема промываемого участка (сегмент, доля, легкое) и составляет до 10 и более литров [5]. Средняя длительность процедуры – 3-5 ч. В результате эффективно проведенного лечебного БАЛ получают мутную жидкость, в которой после отстаивания образуется осадок. После лечения у пациентов уменьшается одышка, улучшаются показатели

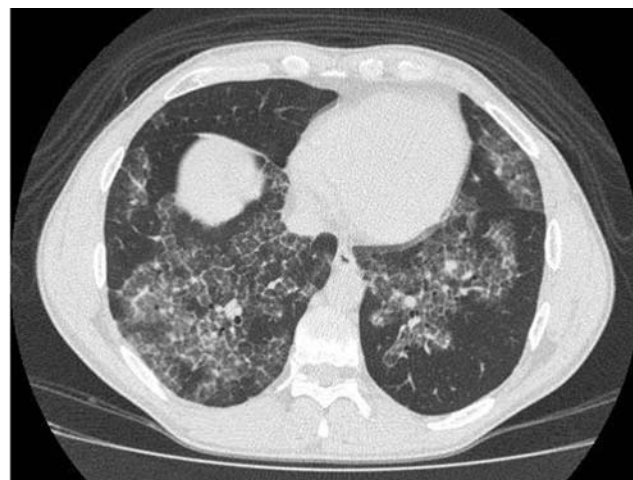


Рис. 3. Фрагмент компьютерной томограммы больного альвеолярным протеинозом. Участки "матового стекла", ограниченные от неизмененных участков. Утолщение междольковых перегородок в зонах "матового стекла".

ФВД и газов крови, определяется положительная динамика изменений в легких на рентгенограммах и КТ. Клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение по данным литературы отмечается примерно у 76% больных, длительная ремиссия после однократного лечебного БАЛ – в 35%. После проведения лечебного БАЛ белково-липоидное вещество накапливается в легких вновь с разной скоростью.

Новым методом лечения альвеолярного протеиноза является применение ГМКСФ. Как уже упоминалось, присутствие циркулирующих антител к ГМКСФ подавляет биологическую активность ГМКСФ у пациентов с АП. При клиническом изучении эффективности ГМКСФ было показано, что ежедневное подкожное или ингаляционное введение рекомбинантного препарата ГМКСФ вызвало объективное клиническое улучшение в 48% случаев [6]. На фоне лечения титр антител против ГМКСФ в жидкости БАЛ и в сыворотке крови снижается. Следует отметить, что от начала лечения до получения клинического эффекта проходит в среднем 8 недель и для достижения эффекта требуются различные дозы и разная продолжительность лечения.

В данной статье мы приводим описание клинического наблюдения альвеолярного протеиноза у мужчины, выявленного случайно при проведении планового медицинского осмотра.

Больной Б., 41 год, с индексом курения 35 пачка/лет, поступил в пульмонологическое отделение в удовлетворительном состоянии в связи с выявленными профилактической флюорографии двухсторонними интерстициальными изменениями.

При объективном осмотре: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Сатурация O_2 95%. Гемодинамические показатели стабильны. По лабораторным показателям – клинические, биохимические анализы крови не выявляли изменений. По функциональным дынным показатели оставались сохранными (ФВД – ЖЕЛ 109%, ОФВ1 – 115%, И.Т. 105, ПСВ 95%; Диффузионный тест – TLCOSB 65%, КСО 67%). По данным ЭХО-КГ: Камеры сердца не расширены, систолическое давление в ЛА 24 мм рт. ст. ФВ 60%.

При компьютерной томографии получена картина, позволившая заподозрить альвеолярный протеиноз (рис. 4).

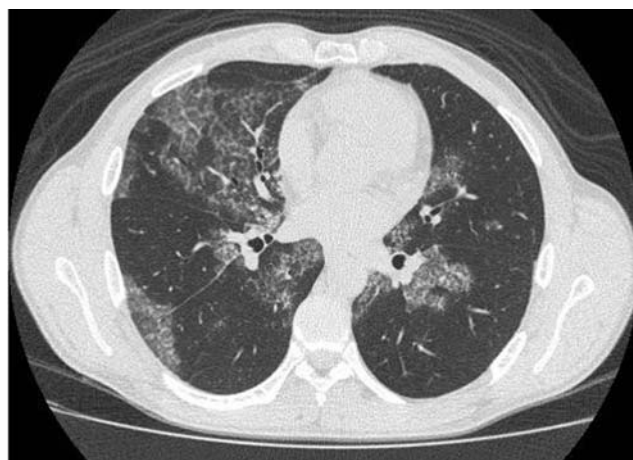


Рис. 4. Фрагменты компьютерной томограммы больного Б. Выявляются 2-сторонние зоны "матового стекла" с утолщением в них междольковых перегородок, четко отграниченные от интактной легочной паренхимы.

При диагностической фибробронхоскопии выявлялась эндоскопическая картина двустороннего умеренно выраженного атрофического бронхита. С целью уточнения диагноза во время проведения бронхоскопии выполнены трансбронхиальная биопсия легкого и альвеоскопия (конфокальная лазерная эндомикроскопия дистальных отделов дыхательных путей – КЛЭМ).

По морфологическим данным, полученным при трансбронхиальной биопсии легкого выявлены гистологические признаки альвеолярного протеиноза (рис. 5).

По данным альвеоскопии выявлялось большое количество альвеолярных макрофагов (что обусловлено длительным анамнезом курения) и наличие флуоресцирующих гомогенных комплексов, которые не встречаются при других заболеваниях (рис. 6 а, б).

С лечебной целью больному был проведен бронхоальвеолярный лаваж. Исследование выполнялось в условиях операционной.

Была установлена двухпросветная интубационная трубка, с эндоскопическим контролем локализации ее дистальной части. В положении анти-Тренделенбурга в левое легкое последовательно вводили по 2000 мл физиологического раствора, нагретого до 37°C (суммарно до 10 литров) (рис. 7). В положении Тренделенбурга мутная опалесцирующая жидкость последовательно эвакуировалась в эквивалентном объеме (с каждой последующей порцией жидкость становилась более светлой и прозрачной) (рис. 8). Манипуляция сопровождалась позиционными изменениями и вибрационными воздействиями на грудную клетку па-

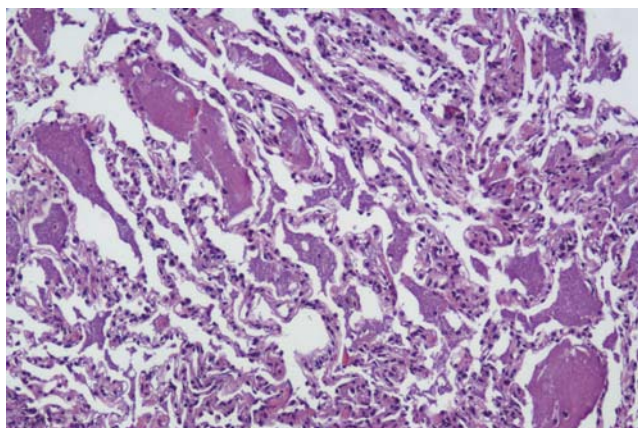


Рис. 5. Фрагмент ткани легкого пациента Б., полученный при ТББЛ. Стенки альвеол тонкие, обычного строения. В одном из кусочков легкого в просветах альвеол скопление гомогенных зернистых масс, среди которых встречаются отдельные игольчатые структуры, пролиферация нескольких альвеолоцитов 2 типа.

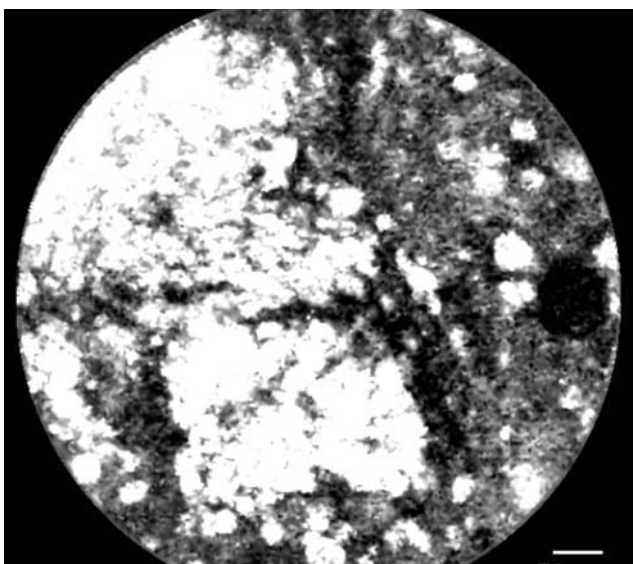
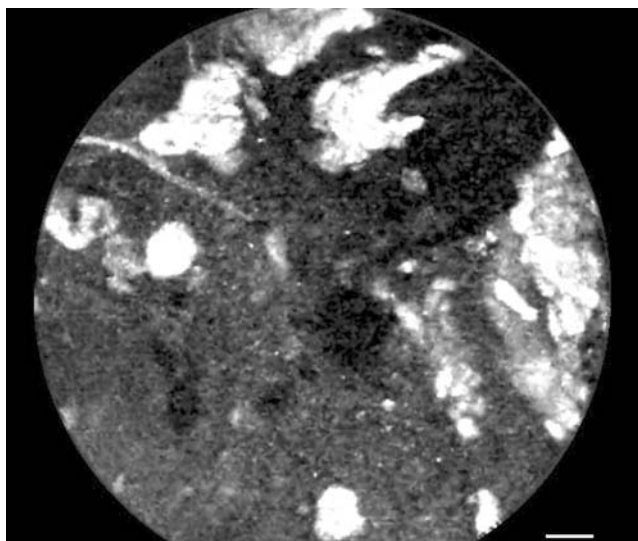


Рис. 6 а, б: Альвеоскопия пациента Б. до лечения. Просвет альвеол заполнен флуоресцирующими липопротеидными массами.

циента с целью оптимального распределения вводимого физиологического раствора по бронхиальному дереву.

Аналогичная манипуляция была проведена на правом легком через несколько дней. Переносимость процедур больным была удовлетворительная, в клиническом статусе также отрицательной динамики не отмечено.



Рис. 7. Проведение пациенту бронхоальвеолярного лаважа



Рис. 8. Порции лаважной жидкости

При цитологическом исследовании лаважной жидкости выявлено значительное количество аморфного вещества в виде глыбок и группы макрофагов с липидными включениями.

При альвеоскопии в динамике после БАЛ отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества флуоресцирующих гомогенных комплексов (рис. 9 а, б).

По данным КТВР после проведения БАЛ также выявлена положительная динамика (рис. 10 а, б).

Таким образом, на фоне проведенного брон-

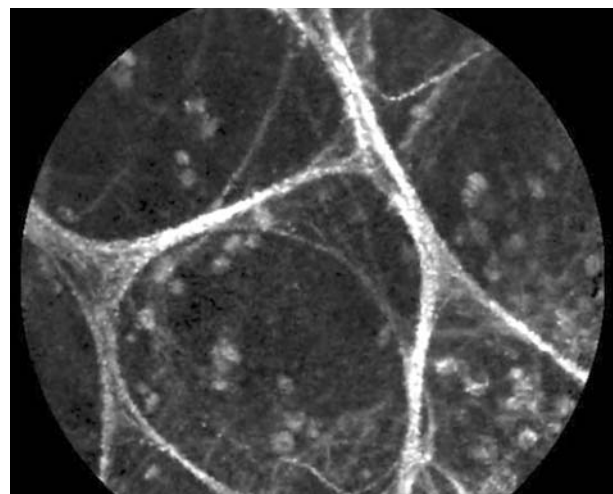
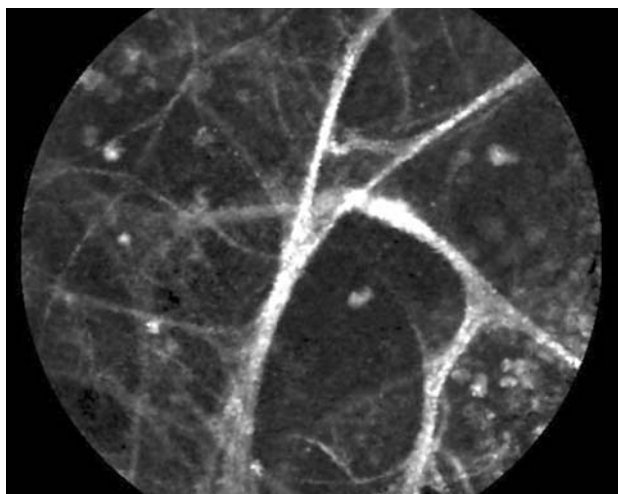


Рис. 9 а, б. Альвеоскопия пациента Б. после БАЛ. Отмечается практически полное освобождение просвета альвеол от липопротеиновых масс.

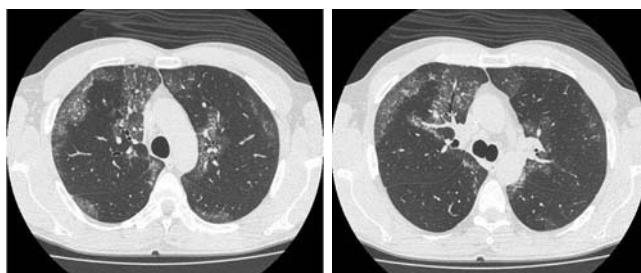


Рис. 10 а, б. Фрагменты компьютерной томограммы больного Б. после проведения БАЛ. Уменьшение распространенности и интенсивности зон "матового стекла".

хоальвеолярного лаважа отмечена положительная динамика по рентгенологическим данным (КТВР), которая также подтверждена данными конфокальной лазерной эндомикроскопии.

Следует отметить, что в литературе имеется только одно описание проведения КЛЭМ у больного альвеолярным протеинозом [7], нами же это исследование проведено в динамике на фоне лечения, что позволило объективизировать положительное действие бронхоальвеолярного лаважа на состояние дистальных отделов респираторного тракта у больного с АП.

Литература

1. Руководство «Респираторная медицина» под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. Т.2, М., 2007 г.
2. Borie R, Danel C, Debray M-P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011; 20: 98-107
3. А.Л. Черняев, М.В. Самсонова. Атлас «Патологическая анатомия лёгких». 2004 г.
4. Г.Е. Труфанов, Г.М. Митусова. «Лучевая диагностика заболеваний и повреждений органов грудной полости». 2008 г.
5. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009; 136: 1678-1681
6. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2006; 130: 227-237
7. Salaün M, Roussel F, Hauss PA, et al L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy Eur Respir J. 2010 Aug;36(2):451-3.

Информация об авторах:

Сотникова Анна Геннадьевна – врач отделения пульмонологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 395 63 90, e-mail: sotnikoffaa@rambler.ru

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., Тел. +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru

Турусина Тамара Александровна – зав.отделением пульмонологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 395 61 96, e-mail: turusina@rambler.ru

Лесняк Виктор Николаевич – зав. отделением рентгенологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395 63 91.

Сазонов Дмитрий Валерьевич – зав.отделением эндоскопии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395 65 21.

Данилевская Олеся Васильевна – врач отделения эндоскопии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395 65 21, danless@mail.ru

Черняев Андрей Львович – зав. отделом патологии НИИ Пульмонологии ФМБА России, д.м.н., профессор.

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ю.В. Иванов, Ф.Г. Забозлаев

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Описан клинический случай наблюдения больной с плоскоклеточным раком желчного пузыря в сочетании с желчнокаменной болезнью. Дооперационная диагностика рака желчного пузыря сложна, требует комплексной и тщательной оценки анамнеза заболевания, клинической картины заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований. При невозможности исключить рак желчного пузыря при наличии желчнокаменной болезни во всех случаях показано оперативное лечение.

Ключевые слова: желчный пузырь, желчнокаменная болезнь, рак.

RARE CASE OF GALL BLADDER SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN PATIENT WITH CHOLELITHIC ILLNESS

Yu.V. Ivanov, F.G. Zabozlayev

The clinical case of the patient with squamous cell carcinoma of gall bladder in a combination with cholelithic illness is described. Presurgical diagnostics of gall bladder cancer is difficult, demands a complex and careful assessment of disease anamnesis, a clinical sings, results of laboratory and tool analysis. At impossibility to exclude gall bladder cancer in the presence of a cholelithic illness in all cases operative treatment is needed.

Key words: gall bladder, cholelithic illness, cancer.

Рак желчного пузыря составляет 0,5-1,5% всех злокачественных новообразований и 10,6-12,9% всех злокачественных опухолей панкреатодуоденальной зоны [1]. Стандартизированные показатели заболеваемости раком желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков мужского и женского населения России существенно не различаются. У женщин рак желчного пузыря встречается в 4-5 раз чаще, чем у мужчин. Средний возраст заболевших составляет: у мужчин 64,1 года, а у женщин – 69,1 года. Эндофитная форма рака желчного пузыря выявляется значительно чаще экзофитной и отличается более злокачественным течением [2, 3].

В зависимости от характера роста опухоли желчный пузырь может быть увеличен или уменьшен в размерах. Рак желчного пузыря имеет тенденцию к быстрому метастазированию и прорастанию в соседние органы. Его особенность состоит в быстром местном распростране-

нии опухолевых элементов в печень, печеночно-двенадцатиперстную связку с поражением внепеченочных желчных протоков. Известны 4 пути генерализации опухолевых клеток [4]:

- Прямая инвазия на соседние органы, и в первую очередь на печень (на IV и V сегменты). Быстрой инвазии способствует тонкая стенка желчного пузыря (один мышечный слой).

- Лимфогенное и гематогенное метастазирование начинается при пенетрации мышечного слоя, где опухоль контактирует с многочисленными лимфатическими и кровеносными сосудами. На аутопсиях лимфогенные метастазы обнаруживаются в 94%, а гематогенные метастазы – в 65% случаев.

- 4-й путь метастазирования – перитонеальный.

По гистологическому строению рак желчного пузыря в подавляющем большинстве случаев представлен аденокарциномой (70-90%).

Недифференцированный или анапластический рак наблюдается в 8-10% случаев, плоскоклеточный рак в сочетании с аденокарциномой – в 3,7% случаев. И совсем редко встречается плоскоклеточный рак желчного пузыря – до 2,2% [5, 6], причем несколько чаще поражает женщин [7]. По данным японских исследователей его частота колеблется от 1,4 до 3,3% [8].

В тех случаях, когда рак желчного пузыря возникает изолированно без сопутствующей патологии данного органа, результаты своевременной диагностики еще можно признать удовлетворительными. И совсем по-другому обстоят дела, если рак сочетается или развивается на фоне уже существующей желчнокаменной болезни (ЖКБ). У 80-85% больных раком желчного пузыря обнаруживаются камни в пузыре [2]. На основании этого хронический рецидивирующий калькулезный холецистит относят к предраковым заболеваниям. При таком сочетании, в подавляющем большинстве случаев, правильный диагноз устанавливается только при плановом патоморфологическом исследовании удаленного макропрепарата (холецистэктомия по поводу ЖКБ), либо в поздние сроки заболевания при метастазировании и генерализации онкопроцесса.

Возникает раковая опухоль как в дне пузыря, так и в его шейной части. Более определенно судить о первоначальной локализации трудно, так как обычно приходится встречаться с распространенным процессом, охватывающим весь пузырь или его большую часть. При скirroзной форме рака трудно бывает отличить во время операции новообразование от хронического, продуктивного воспаления, когда пузырь подвергается массивным рубцовым изменениям, сморщивается, становится очень плотным («фарфоровый желчный пузырь»).

На ранних стадиях рак желчного пузыря никак не проявляется. Общее состояние больного долго не страдает. Мысль о возможном заболевании возникает, когда появляется стойкая тупая боль в правом подреберье, а при пальпации выявляется очень плотное образование у самого края печени. Подозрение усиливается при появлении желтухи. В случае обтурации опухолью пузырного протока, в отключенном пузыре может развиваться острый воспалительный процесс – острый холецистит. Статистика популяционных и больничных регистров о суммарной выживаемости всех больных раком желчного пузыря крайне неблаго-

приятна: 5-летняя выживаемость – 5%, медиана выживаемости – 5-8 мес [1, 4, 5].

В качестве примера, показывающего сложность предоперационной диагностики рака желчного пузыря на фоне уже имеющейся желчнокаменной болезни, приводим следующее собственное клиническое наблюдение.

Больная Д., 73 лет, была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии 16.01.2012 г. с направительным диагнозом: ЖКБ, острый холецистит в стадии разрешения. Жалобы на ноющие боли в правом подреберье после приема пищи, общую слабость, повышение температуры тела до 38°C, неустойчивый стул 2-3 раза в сутки в течение последних 10 дней перед поступлением в стационар. Амбулаторно: при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены множественные конкременты в желчном пузыре. В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 90 мм/час. По назначению участкового врача в течение недели принимала ампициллин, а затем левофлоксацин (500 мг в сутки). Более 10 лет страдает желчнокаменной болезнью с редкими периодами обострения; механических желтух и панкреатитов не было.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, лимфоузлы доступные пальпации не увеличены. Частота дыхательных движений 18 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 140/80 мм рт. ст., пульс 76 в мин., тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот не вздут, мягкий, болезненный при глубокой пальпации в правом подреберье. Печень и селезенка не увеличены, желчный пузырь не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет, симптом Ортенера слабо положительный. Перистальтика активная. Стул 2-3 раза в сутки, оформлен, обычной окраски. Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови (17.01) эритроциты – 4,42 млн., гемоглобин – 133 г/л, гематокрит – 36,8%, лейкоциты – 9,6 тыс., без сдвига формулы, тромбоциты – 393 тыс., СОЭ – 60 мм/час. Общий анализ мочи, коагулограмма, гликемический профиль без патологии. В биохимическом анализе крови (17.01) ЩФ – 447 Ед/л., Алт – 51 Ед/л., АСТ – 39 Ед/л., СРБ – 63,10, остальные показатели в пределах нормы.

При УЗИ органов брюшной полости (17.01) желчный пузырь в инфильтрате, в области шей-

ки фиксированный конкремент, неравномерное утолщение стенок желчного пузыря. Весь просвет пузыря заполняют множественные конкременты. Признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы. Жидкости, увеличенных лимфоузлов в воротах печени нет. Заключение: ЖКБ, острый холецистит, инфильтрат желчного пузыря (рис. 1).

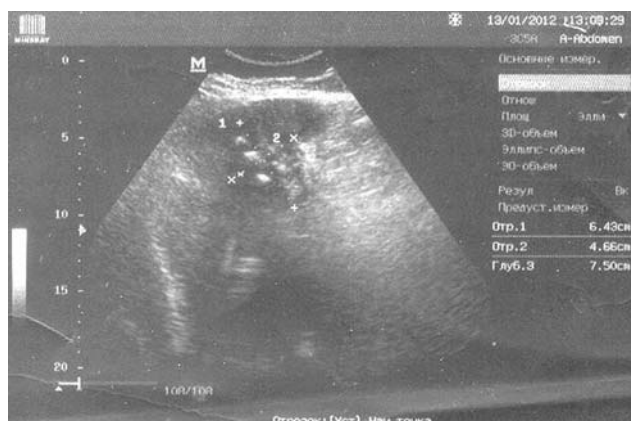


Рис. 1. Желчный пузырь в инфильтрате, с неравномерно утолщенными стенками, в области шейки фиксированный конкремент.

Пациентка при поступлении была консультирована хирургом. На основании анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторных и инструментальных исследований был установлен диагноз: ЖКБ, острый флегмонозный холецистит в стадии разрешения. Учитывая отсутствие интоксикации, болевого синдрома, механической желтухи, а также сроки заболевания, показаний к экстренной или срочной операции на момент осмотра не выявлено; было решено проводить комплексную консервативную терапию, динамическое наблюдение.

Больной назначено: стол 5п, инфузионная терапия в объеме 1,5-2 литров в сутки, спазмолитическая, антибактериальная (цефтриаксон + метронидазол; абактал + метрогил), ферментативная (креон – 25000 ЕД) и противоязвенная терапия, контроль лабораторных анализов, УЗИ в динамике.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, нормализовалась температура тела, прошли ноющие боли в правом подреберье, уменьшилась общая слабость. В лабораторных анализах крови отмечена положительная динамика. Однако, при контрольном УЗИ органов брюшной полости (24.01) каких-либо изменений по сравнению с исследованием от 17.01 не выявлено. Была продолжена комплексная консервативная терапия.

При повторной консультации хирурга

(29.01), учитывая отсутствие положительной динамики при УЗИ, повышенный уровень СРБ, СОЭ в анализах для исключения опухоли желчного пузыря назначена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением (30.01) в проекции желчного пузыря определяется инфильтрация печеночной паренхимы с вовлечением пузыря, стенки которого неравномерно утолщены, накапливают контрастное вещество, в просвете пузыря множественные конкременты со взвесью. Внутривенные и общий желчный проток не расширены. В области ворот печени и перипузырном пространстве скудное количество жидкости. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Остальные органы брюшной полости и забрюшинного пространства без особенностей. Заключение: КТ-картина требует дифференциальной диагностики между острым деструктивным холециститом и неопластическим желчного пузыря (рис. 2).

Учитывая данные УЗИ, КТ и невозможность исключить рак желчного пузыря пациентка 02.02 переведена в отделение хирургии для оперативного лечения. 03.02 под эндотрахеальным наркозом выполнена операция: верхне-срединная лапаротомия, холецистэктомия от шейки, санация и дренирование подпеченочного пространства. На операции в правом подреберье обнаружен рыхлый инфильтрат, состо-

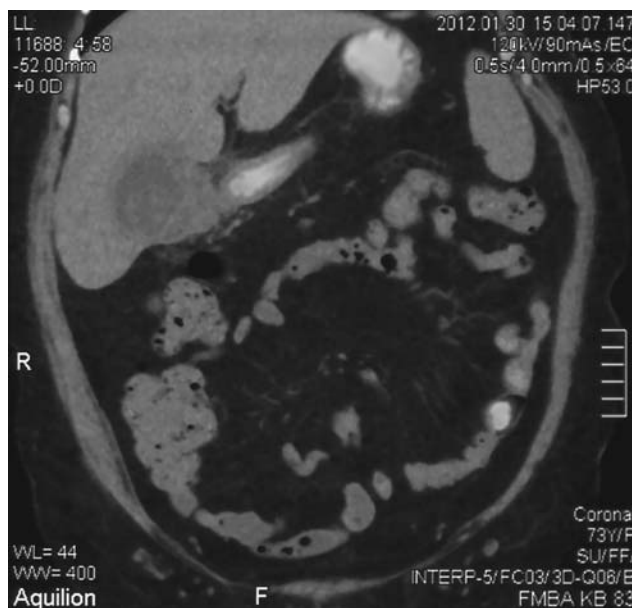


Рис. 2. КТ-брюшной полости с контрастированием. Инфильтрат в области желчного пузыря.

ящий из большого сальника, печеночного изгиба толстой кишки, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря. Последний размером 10×5×3 см, с утолщенными до 1 см и инфильтрованными стенками, в просвете пузыря множественные конкременты до 1,5-2 см. Стенки пузыря багрово-серого оттенка с небольшим количеством налета фибрина (рис. 3). В воротах печени скудное количество (20 мл) серозной жидкости (взят посев). Печень визуальна и пальпаторно не изменена, в области печеночно-дуоденальной связки отек. Увеличенных лимфоузлов, признаков канцероматоза, асцита, патологических изменений других органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. Интраоперационная картина расценена как ЖКБ, острый флегмонозный холецистит в стадии разрешения. Выполнена холецистэктомия от шейки, санация подпеченочного пространства 2 литрами 0,9% раствора NaCl, дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период протекал без осложнений, дренаж удален на 3 сутки, швы сняты на 10 сутки, заживление раны первичным натяжением.

При патологоанатомическом исследовании (3104-7 от 10.02) был выявлен плоскоклеточный рак желчного пузыря с ороговением высокой степени дифференцировки, с прорастанием до серозной оболочки, массивным перифокальным воспалением, разрастанием грануляционной ткани и очаговыми кровоизлияниями (рис. 4). Взятие 14.02 анализа крови на антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) дало положительный результат (6,900 нг/мл, при норме 0<N>1,5). Перед выпиской пациентка консультирована онкологом. Учитывая патологоанатомический диагноз, распространенность процесса больная направлена в онкологический стационар для проведения химиотерапии.

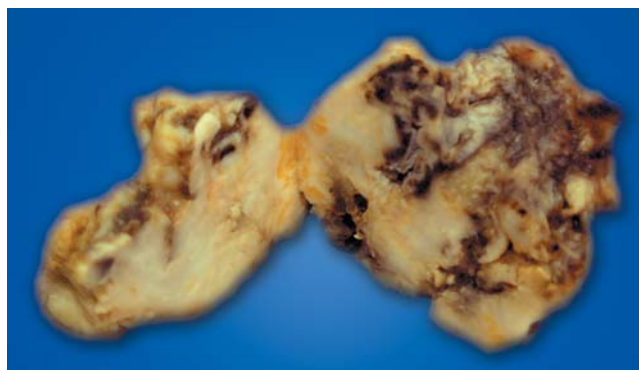


Рис. 3. Макропрепарат: часть стенки желчного пузыря.

Приведенный случай наглядно демонстрирует сложности своевременной дооперационной диагностики рака желчного пузыря на фоне ЖКБ, особенно в период воспалительных изменений стенок желчного пузыря.

На дооперационном этапе, особенно на ранних стадиях заболевания, как правило, отсутствуют характерные клинические симптомы и изменения в лабораторных анализах, а выявляемые находки при УЗИ и КТ в большинстве случаев расцениваются как результат перенесенного воспаления желчного пузыря. В период развития острого калькулезного холецистита клиническая картина рака желчного пузыря отсутствует или становится «смазанной», что может приводить к диагностическим ошибкам и, как следствие, запоздалому хирургическому вмешательству, либо вообще – неоперабельному случаю из-за развития отдаленных метастазов. Следует помнить, что верифицировать данный диагноз возможно только при операции (лапароскопия, лапаротомия).

Несмотря на определенные сложности дооперационной диагностики рака желчного пузыря, сочетающегося с ЖКБ, при тщательном собранном анамнезе, анализе клинической картины заболевания и правильной интерпретации лабораторных и инструментальных исследований, все же можно заподозрить у пациента опухоль желчного пузыря. Утолщение стенок пузыря, их неоднородность, наличие инфильтрата без клинической картины приступа ЖКБ, при отсутствии камней может свидетельствовать в пользу опухоли желчного пузыря.

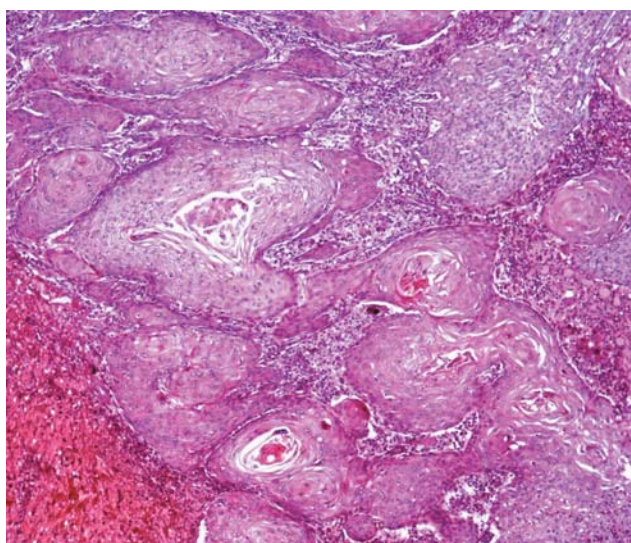


Рис. 4. Плоскоклеточный рак желчного пузыря с ороговением высокой степени дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином, х 40.

Настороженность врача в плане онкопатологии должны вызывать и такие «малые» клинические признаки заболевания как общая слабость, быстрая утомляемость, похудание без видимых причин, отсутствие аппетита, отвращение к мясной пище, постоянный характер боли в правом подреберье, не связанный с приемом пищи, бледность кожных покровов. Наличие увеличенных лимфоузлов, механической желтухи, вторичных изменений в печени свидетельствует уже о запущенной стадии заболевания, когда хирургическое лечение становится проблематичным или уже невозможным.

В лабораторных анализах повышение уровня СРБ, СОЭ, анемия, тромбоцитопения или лейкопения в комплексе с клинической картиной заболевания и данными инструментальных исследований также говорят в пользу диагноза рака желчного пузыря.

УЗИ и КТ продолжают оставаться основными инструментальными методами диагностики рака желчного пузыря, при этом особенно важ-

но их применение в динамике. Так, если на фоне проводимой адекватной терапии в течение 2-3 недель отсутствует положительная динамика по данным УЗИ или КТ и, тем более, дольше указанного срока, это должно заставить врача заподозрить онкопроцесс.

Таким образом, дооперационная диагностика рака желчного пузыря сложна, требует комплексной и тщательной оценки анамнеза заболевания, клинической картины заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований. При невозможности исключить рак желчного пузыря на фоне ЖКБ во всех случаях показано оперативное лечение – лапароскопическая или традиционная (лапаротомным доступом) операция.

Каждый клиницист, занимающийся лечением больных с ЖКБ, в случае нетипичного, нестандартного течения заболевания, отсутствия эффекта от лечения при УЗИ или КТ в динамике, должен помнить о возможном сочетании ЖКБ и рака желчного пузыря.

Литература

1. Помелов В.С., Вишневский В.А., Велькер С.И. Диагностика и хирургическое лечение рака желчного пузыря // Хирургия. 1991. №4. С 68-72.
2. Доценко А. П., Чинченко Е.И. Рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. Киев, 2005. 58 с.
3. Алиев М. А., Поташев Л.В., Седов В.М., Нурмаков А.Ж. Рак желчного пузыря. Алма-Ата, 1996. 214 с.
4. Выродов К.С. Рак и камни желчного пузыря: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Краснодар, 1982. 22 с.
5. Дудко В.П. Рак желчного пузыря (диагностика и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 21 с.
6. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Мишнев О.Д. Онкоморфология желчного пузыря. Москва, 2008. 123 с.
7. Gupta S., Gupta S.K., Aryya N.C. Primary squamous cell carcinoma of gallbladder presenting as acute cholecystitis //Indian J Pathol Microbiol. 2004. V.47. P. 231-233.
8. Ishikawa Y., Yoshida H., Mamada Y et al. Squamous cell carcinoma of gallbladder//J Nippon Med Sch. 2004. V71. P 417-420.

Информация об авторах:

Иванов Юрий Викторович – зав. отделением хирургии ФГБУ "ФНКЦ ФМБА России", д.м.н., профессор.
Тел.: (495) 395-04-00. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Забозлаев Федор Георгиевич – зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ "ФНКЦ ФМБА России", д.м.н., профессор.
Тел.: (495) 395-64-89. E-mail: fzab@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОДЫШКИ У БОЛЬНОЙ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В.И. Потиевская¹, Ю.М. Алексеева², А.В. Ситников²

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Представлен анализ истории болезни пациентки, длительное время страдавшей бронхиальной астмой, у которой развилась тромбоэмболия легочной артерии. Возникновение нового осложнения болезни привело к изменению характера одышки. Детальный анализ новых жалоб и динамики клинического состояния позволили своевременно установить правильный диагноз и провести неотложную патогенетическую терапию.

Ключевые слова: одышка, дифференциальный диагноз, бронхиальная астма, тромбоэмболия легочной артерии.

CASE REPORT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DYSPNEA IN PATIENT WITH PULMONARY EMBOLISM

Potievskaya V.I., Alekseeva Yu.M., Sitnikov A.V.

The analysis of the case report of the patient suffering from bronchial asthma is presented in the article. Pulmonary embolism developed in the patient lead to the changes in the character of dyspnea. The proper analysis of complaints and the dynamics of the clinical condition allowed to establish a correct diagnosis and to perform urgent pathogenic therapy.

Key words: dyspnea, asthma, pulmonary embolism, differential diagnosis

Введение

Одышка является одной из самых распространенных жалоб пациентов как в России, так и за рубежом [1-3]. По определению Американского торакального общества одышка (dyspnea) – субъективное ощущение дискомфорта, связанного с дыханием, которое имеет разную интенсивность и различные качественные характеристики [4]. Одышка может сопровождать гиперпноное, гипопноное, тахипноное, брадипноное, гипервентиляцию и гиповентиляцию, может быть субъективной, объективной или субъективной и объективной одновременно. Степень дискомфорта, ощущаемого больным, во многом зависит от индивидуальных особенностей и может быть различной даже при одинаковой степени объективных нарушений функции внешнего дыхания [5].

Основными причинами одышки могут быть заболевания верхних и нижних дыхательных

путей, повреждение альвеол, патология легочных сосудов, нарушения внутри-сердечной и периферической гемодинамики, изменения кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, изменения эритроцитов, нарушения работы дыхательных и скелетных мышц [6].

Респираторная система может рассматриваться с позиций сенсорной системы, т.е., является сигнальной, а одышка – достоверный сигнал неблагополучия, дезадаптации организма [2]. В то же время одышка является неспецифическим симптомом, характерным для различных заболеваний, поэтому вопрос дифференциальной диагностики одышки приобретает весьма актуальное значение. При этом именно клиническая симптоматика, так называемый «язык одышки», могут дать ключ к правильной постановке клинического диагноза.

Так, для бронхиальной астмы характерно чувство стеснения в грудной клетке, причем

тяжелая степень бронхиальной обструкции сопровождается ощущением невозможности сделать полноценный вдох, что отражает увеличение функциональной остаточной емкости и возникновение динамической гиперинфляции легких. Необходимо отметить, что затруднение вдоха возникает практически при всех заболеваниях, приводящих к одышке, а затруднение выдоха характерно для бронхиальной астмы и ХОБЛ. При интерстициальных заболеваниях легких пациенты обычно отмечают необходимость прикладывать дополнительное усилие при дыхании, жалуются на неэффективный вдох, затруднение вдоха, частое и поверхностное дыхание. Патогенез этих ощущений связан с рестриктивными нарушениями легочной вентиляции, невозможностью адекватно увеличивать легочные объемы при повышении вентиляционных потребностей [6].

При многих заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем возникает чувство напряжения при дыхании, увеличивающееся при физической нагрузке. При этом включаются центральные механизмы головного мозга, происходит передача сигналов на моторные центры, что вызывает дополнительные сокращения дыхательных мышц [2].

Для тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) характерна внезапная тяжелая одышка, сопровождающаяся развитием острого легочного сердца и правожелудочковой недостаточности. Одышка при ТЭЛА является постоянной, положение ортопноэ нехарактерно для этих больных, так как имеет место застой крови в большом круге кровообращения и сниженное наполнение сосудов малого круга. Одышка при этом связана с рефлекторным влиянием на дыхательный центр гипоксемии, нарастающей за счет резкого снижения перфузии легких и шунтирования крови на фоне легочной гипертензии [7].

При отсутствии ярко выраженной клинической симптоматики дифференциальный диагноз одышки может оказаться сложным. Изучение патогенеза одышки у кардиологических больных показало, что в случае отсутствия тяжелых нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка, фибрилляции предсердий, значимых пороков сердца или перикардита, причиной одышки может быть хроническая сердечная недостаточность (ХСН) невысокого функционального класса (25,7%), избыточная масса тела, дыхательные наруше-

ния, преходящая ишемия миокарда или гипервентиляция [8].

Важную роль играет также психоэмоциональная окраска одышки. Существует ряд пациентов с гипервентиляционным синдромом, для которых характерно тревожно-депрессивное состояние [9]. Больные жалуются на невозможность глубоко вдохнуть, тревогу, боль в груди, различные парестезии. При этом обследование не выявляет патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. У больных бронхиальной астмой и ХОБЛ также возникают тревожно-депрессивные и панические реакции. Одышка, являющаяся эквивалентом ангинозного приступа или сочетающаяся с ним, сопровождается страхом смерти [10].

Особенностью одышки является также ее вариабельность, т.е. степень ее выраженности и характер зависят от фазы заболевания (обострение или ремиссия), а также от присоединения другой патологии. Выявление этих изменений могут помочь правильно поставить диагноз или своевременно обнаружить осложнения заболевания. Иллюстрацией этого положения может служить следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная О., 1946 г.р., поступила в КБ №83 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, учащенное сердцебиение, дрожь во всем теле.

Анамнез заболевания: длительное время страдает бронхиальной астмой средней тяжести, пользовалась ингалятором форадилом-комби. В январе – феврале 2011 г. лечилась в ГКБ №7 по поводу двусторонней нижнедолевой пневмонии. Там же был установлен диагноз фиброзирующего альвеолита, принимала 60 мг преднизолона, затем по 12 мг метипреда в сутки. В течение 20 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 180/100. Регулярно принимает диуретики (гипотиазид, верошпирон). Настоящее ухудшение в течение недели, когда стала появляться одышка в покое и при физической нагрузке, которая отличалась по своему характеру от уже знакомой пациентке одышки при бронхиальной астме, а также тахикардия. 30.06.11 у больной появилась боль за грудиной, иррадиирующая в эпигастральную область, продолжавшаяся около 20 - 30 минут и купировавшаяся самостоятельно.

При поступлении: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы обычной

окраски, влажные. Периферических отеков нет. Расширение подкожных вен нижних конечностей. Перкуторный звук над легкими ясный, легочный, дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 30 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, патологических шумов не выслушивается. ЧСС 100 в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Со стороны мочеполовой и нервной системы патологии не выявлено. Щитовидная железа неоднородной консистенции, увеличена до II степени.

Диагноз при поступлении. Основное заболевание: бронхиальная астма средней степени тяжести, фиброзирующий альвеолит. Легочная гипертензия. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий.

Осложнения: ХСН 2А, ФК III (NYHA).

Сопутствующие заболевания: узловой зоб.

Больная была консультирована пульмонологом. Данных за альвеолит не найдено. Изменение клинической картины заболевания, появление одышки, нехарактерной для бронхиальной астмы, немотивированной тахикардии позволили заподозрить ТЭЛА. Были назначены дополнительные исследования: определение Д-димера, КТ органов грудной клетки, УЗДС сосудов нижних конечностей, ЭХОКГ.

При УЗДС сосудов нижних конечностей у пациентки выявлено: справа – тромбоз задних большеберцовых, медиальных, суральных (3 окклюзивно из 2 пар), подколенной, камбаловидной, поверхностных бедренной вен без признаков реканализации. Верхушка тромба прикреплена выше слияния глубокой и поверхностной вен бедра с переходом на общую бедренную вену. Данных за флотацию верхушки тромба не получено. Слева – тромбоз варикозно расширенного притока в верхней трети голени без признаков реканализации, тромбоз медиальных, суральных (2 окклюзивно из 2 пар), камбаловидной вен, без признаков реканализации.

Пациентка была также проконсультирована сосудистым хирургом, заключение: острый тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей, рекомендована антикоагулянтная (клексан 40 мг 2 раза в день), антиагрегантная (детралекс по 1 табл. 2 раза в день) терапия, диклофенак 3,0 в/м, эластическое бинтование обеих нижних конечностей, контрольное УЗДС вен нижних конечностей и МНО через 7-10 дней.

Заключение ЭХОКГ от 10.07.11: аорта не

расширена, стенки уплотнены, кальцинированы. Аортальная регургитация минимальная. Правый желудочек расширен до 3,5 см. Митральная регургитация 1 степени Трикуспидальная регургитация 2 степени. Легочная регургитация незначительная, легочная гипертензия 2 степени (систолическое давление в легочной артерии 63 мм рт. ст.). Признаки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса 50%. Уплотнение листков перикарда, сепарация листков перикарда за верхушкой правого желудочка на 1,4 см, заполненное фибринозными наложениями.

МСКТ органов грудной клетки от 06.07.11: остаточные поствоспалительные изменения в язычковых сегментах левого легкого. Доброкачественный липоматоз средостения.

11.07.11 состояние пациентки ухудшилось, выросла одышка, и больная была переведена в отделение реанимации.

ЭКГ от 12.07.11: синусовая тахикардия. Нормальное положение электрической оси сердца. Диффузные изменения миокарда левого желудочка. Признаки нагрузки на правые отделы сердца (высокие остроконечные зубцы R – "R-pulmonale", указывающие на увеличение правого предсердия, S-тип гипертрофии правого желудочка).

12.07.11 в связи с подозрением на ТЭЛА была выполнена ангиопульмонография (АПГ). Слева в нижних отделах ствола с переходом на нижнедолевую ветвь обнаружен массивный тромбоэмбол, необтурирующий, со свободной перфузией лишь верхнедолевой ветви. Справа в дистальных отделах ствола правой легочной артерии с переходом на среднедолевую и нижнедолевую ветвь определяется массивный тромбоэмбол с флотацией дистального проксимального конца. Перфузия верхней и нижней доли сохранена из-за необтурирующего положения тромбоэмбола. Заключение: двусторонняя массивная ТЭЛА. Индекс Миллера 24 балла. Легочная гипертензия 2 степени (рис.1).

На консилиуме была определена дальнейшая тактика лечения: имплантация кава-фильтра не показана. С учетом наличия тромбоэмболии крупных легочных сосудов, высокого риска рецидива ТЭЛА (флотация тромба в правой легочной артерии) в сочетании с признаками повреждения миокарда (увеличение в 10 раз уровня натрийуретического пеп-

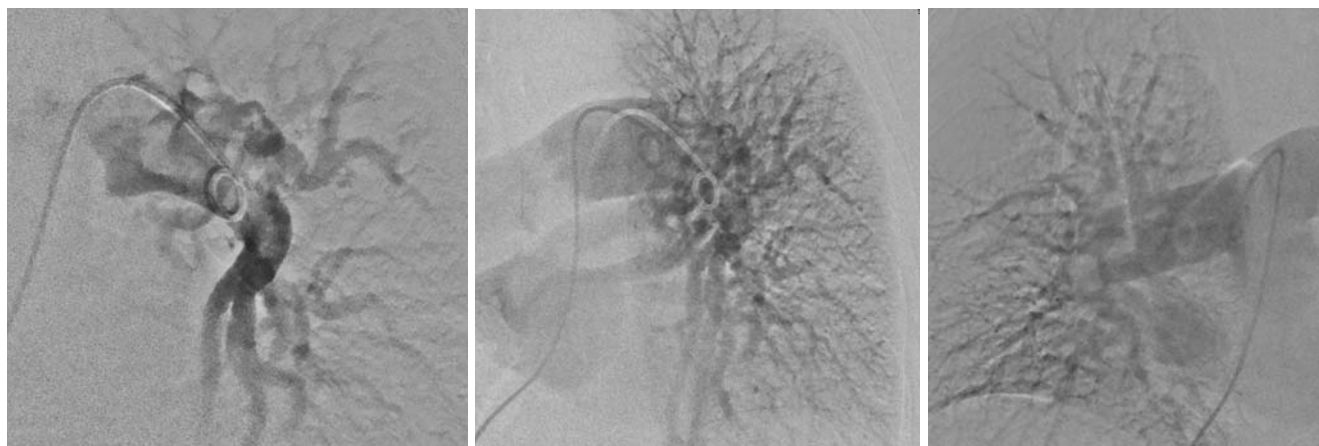


Рис 1. Ангиопульмонография левого и правого легкого больной О. до проведения тромболиза.

тида, легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка) решено выполнить тромболизис с последующим АПГ-контролем.

13.07.11 на контрольной ангиограмме по сравнению с исследованием от 12.07.11 после проведенного тромболиза актилизе 100 мг отмечается выраженная положительная динамика. Справа – полный лизис тромбоэмболов, просвет долевых и сегментарных артерий свободен. Слева в бифуркации левой легочной артерии определяется круглый остаточный тромбоэмбол, прилежащий больше к устью нижнедолевой ветви, не нарушающий перфузии легкого, просвет долевых и сегментарных артерий свободен. Индекс Миллера снизился с 24 до 6 - 9 баллов (рис. 2).

Тромболизис осложнился развитием гема-

томы в области пункции правой подключичной артерии, отмечалось снижение уровня гемоглобина с 146 г/л до 118 г/л, в связи с чем от продолжения тромболитической терапии было решено воздержаться. Антикоагулянтная терапия (клексан по 0,4 мг 2 раза в сутки) была продолжена.

По данным ЭХОКГ от 14.07.11 была выявлена положительная динамика: снижение систолического давления в легочной артерии с 63 до 40 мм рт. ст., фракция выброса увеличилась с 50 до 58%. При УЗИ плевральных полостей жидкости не обнаружено.

В дальнейшем отмечалось снижение уровня гемоглобина до 76 г/л, что явилось показанием к переливанию эритроцитарной взвеси. После гемотрансфузии гемоглобин возрос до 96 г/л,

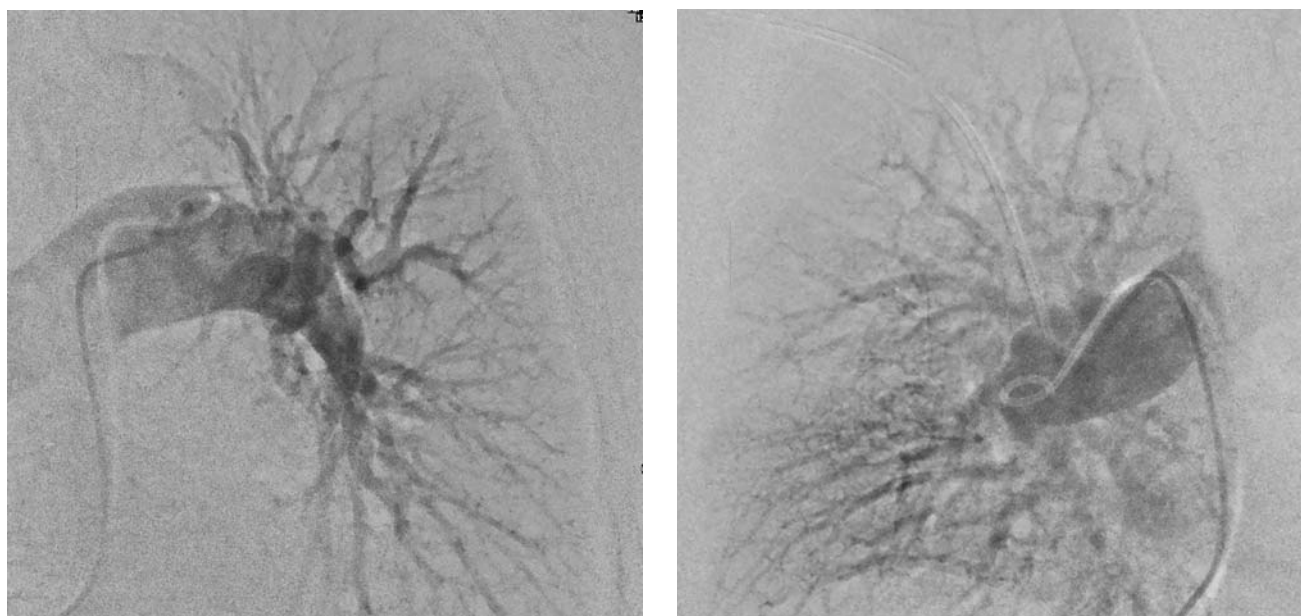


Рис 2. Ангиопульмонография левого и правого легкого больной О. после проведения тромболиза.

гематома правой половины грудной клетки не увеличивалась.

Субъективно состояние пациентки улучшилось, одышка постепенно уменьшалась: ЧДД с 30-35 снизилась до 22-24 в 1 мин. ЧСС снизилась со 100 до 80-90 в 1 мин. В то же время первые несколько дней после успешного тромболизиса одышка появлялась при малейшей физической нагрузке. Вероятно, определенную роль сыграло осложнение тромболитической терапии – постгеморрагическая анемия, которая явилась дополнительной причиной тахикардии и одышки. 18.07.11 больная была переведена в отделение сосудистой хирургии. Одышка продолжала регрессировать, пациентка постепенно активизировалась, по данным ЭХОКГ отмечалось некоторое увеличение фракции выброса (до 60%), систолическое давление в легочной артерии сохранялось на уровне легочной гипертензии 1 степени (40 мм рт. ст.). На КТ грудной клетки от 25.07.11 обнаружены признаки перенесенной двусторонней ТЭЛА: в проекции верхней и средней доли справа, а также язычков верхней доли слева определяются зоны формирования грубого пневмофиброза. Мелкие участки линейного фиброза имеют место в нижней доле справа и слева. Жидкости в плевральных полостях нет. Сосудистый рисунок несколько усилен, наполнение сосудистых стволов довольно равномерное. Слева в области бифуркации левой легочной артерии имеет место пристеночный тромб (дефект наполнения округлой формы), справа на уровне нижней ветви правой легочной артерии на уровне сегментарных ветвей в проекции средней доли определяются мелкие пристеночные дефекты наполнения.

27.07.11 больная была выписана на амбулаторное лечение.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении продемонстрировано изменение характера одышки у пациентки, длительное время страдающей легочной патологией (бронхиальной астмой), при развитии у нее ТЭЛА. Одышка ранее носила в основном приступообразный характер, сопровождалась ощущением затрудненного дыхания, особенно на выдохе, что соответствует типичной клинической картине проходящей бронхиальной обструкции. При возникновении ТЭЛА одышка стала постоянной, беспокоила больную даже в покое, увеличивалась при малейшей физической нагрузке (разговор, по-

ворот головы). Отсутствие клинических и рентгенологических признаков воспалительного процесса в легких, а также признаков сердечной недостаточности (отеки, положение ортопноэ, увеличение печени) позволили исключить пневмонию и синдром острой декомпенсации ХСН.

Учитывая нарастание одышки, наличие признаков легочной гипертензии 2 степени, признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ в сочетании с тромбозом вен нижних конечностей, у больной имела место высокая клиническая вероятность ТЭЛА. В то же время, по данным МСКТ органов грудной клетки четких признаков ТЭЛА не было выявлено. Для верификации диагноза в этом случае рекомендовано использование инвазивных методов исследования, а именно – АПГ [11], на которой была выявлена ТЭЛА правой и левой легочных артерий. Успешно проведенный тромболизис позволил добиться выраженной положительной динамики состояния больной, уменьшения одышки, возрастания толерантности к физической нагрузке. Тромболитическая терапия осложнилась возникновением гематомы в месте пункции правой подключичной вены и постгеморрагической анемией. Снижение уровня гемоглобина несколько замедлило регресс основных симптомов заболевания – тахикардии и одышки. Коррекция анемии в сочетании с продолжавшейся антикоагулянтной терапией привели к дальнейшему улучшению состояния больной, что было подтверждено данными инструментальных исследований (КТ грудной клетки с контрастированием, ЭХОКГ).

Заключение

В данном наблюдении продемонстрировано большое значение данных непосредственного осмотра пациента врачом для установления правильного клинического диагноза. Тщательный опрос, правильная интерпретация жалоб больной с учетом анамнеза позволили выявить изменение характера одышки и заподозрить развитие на фоне хронической легочной патологии (бронхиальной астмы) другого заболевания – ТЭЛА.

Таким образом, внимательная оценка характера и степени выраженности одышки позволили своевременно поставить правильный клинический диагноз и провести адекватное лечение.

Литература

1. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A., Mac Rae K.D., Murphy K., Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. American Rev of Respiratory Disease, 1991, 144, 826-32.
2. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты // Пульмонология: научно-практический журнал, 2004, № 5: 6-16.
3. Karnani N.G., Reisfield G.M., Wilson G.R., Evaluation of Chronic Dyspnea // Am Fam Physician, 2005, Apr 15;71(8):1529-1537.
4. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a consensus statement // Am Respir J Crit Care Med. 1999; 159: 321 - 340.
5. Schwartzstein RM, Adams L. Dyspnea. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa: SaundersElsevier; 2010:chap 28.
6. Алгоритм оценки одышки в практике врача первичного звена. Практическое руководство для врачей. Под ред. Акад. РАМН А.Г. Чучалина. ЗАО РИЦ "Человек и лекарство", 2012. 68 с.
7. Гребенев А.Л. Пропедевтика внутренних болезней. М. Медицина, 2001. 592 с.
8. Полтавская М.Г., Мктрумян Э.А., Долецкий А.А. и соавт. Одышка неясного происхождения у кардиологических больных: дифференциальный диагноз с применением нагрузочного теста с газовым анализом. Kardiolog serdečno-sosud hir 2009; 2: 15 - 22.
9. Литвинов А.В., Литвинова И.А. К вопросу о возникновении страха смерти при остром коронарном синдроме (попытка научно-литературного анализа). Сердце, 2011, т.10, № 4(60): 251 - 252.
10. Овчаренко С.И., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве. Клин мед. 2003; 3: 32-36.
11. Рекомендации Европейского кардиологического общества (ЕКО) по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 2008// European Heart Journal. 2008 №29. С.2276 - 2315.

Информация об авторах:

Потиевская Вера Исааковна – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии РМАПО, д.м.н. E-mail: vera.pot@mail.ru
Алексеева Юлия Михайловна – заведующая отделением кардиологии-2, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 395-65-07
Ситников Александр Владимирович – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения-1 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ ВСЛЕДСТВИЕ МИОКАРДИТА ЧЕРЕЗ ШЕСТЬ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ УКУСА ГАДЮКИ

А.В. Ардашев, Е.Г. Желяков, А.В. Конев, М.С. Рыбаченко

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

В статье описывается случай эффективной радиочастотной абляции (РЧА) непрерывно рецидивирующей предсердной тахикардии у 20-летнего мужчины, рефрактерной к множественной антиаритмической терапии, дебют которой связан с развитием токсико-аллергического миокардита, возникшего после укуса змеи.

Ключевые слова: непрерывно рецидивирующая предсердная тахикардия, миокардит, радиочастотная катетерная абляция

RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF ATRIAL TACHYCARDIA DUE TO MYOCARDITIS SIX MONTHS AFTER A VIPER BITE

Ardashev A, Zhelyakov E, Konev A, Rybachenko M

The present report describes a 20-year old man who developed an incessant atrial tachycardia several days after snakebite. Antiarrhythmic treatment was ineffective and six months later radiofrequency ablation of atrial tachycardia was successfully performed. A chronic arrhythmia was considered as manifestation of toxic-allergic myocarditis. The possible mechanisms leading to myocarditis are discussed.

Key words: incessant atrial tachycardia, myocarditis, catheter ablation

Введение

Токсическое действие змеиного яда может привести к развитию нарушений сердечного ритма в раннем периоде после укуса змеи [1, 2]. Однако такие осложнения, как правило, обратимы. В современной литературе мы не нашли данных о развитии хронических нарушений ритма сердца после змеиных укусов.

Описание случая

Здоровый мужчина 20-ти лет был укушен змеей (идентифицированной свидетелями, как гадюка обыкновенная – *Vipera berus*) в области левого предплечья. Через 4 часа после укуса отмечались отек и онемение левой верхней конечности, появились жалобы на головокружение. Пациент был госпитализирован в стационар, где ему проводилась терапия, включавшая парентеральное введение антибиотиков, преднизолон и столбнячного анатоксина, на фоне которых состояние стабилизировалось. Через пять дней после укуса змеи отмечалось появление лихорадки, умеренного лейкоцитоза, повы-

шение уровня изофермента МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). На ЭКГ регистрировалась инверсия зубца Т. Кроме того, пациент стал предъявлять жалобы на эпизоды сердцебиений. При проведении суточного ЭКГ-мониторирования регистрировались эпизоды непрерывно рецидивирующей предсердной тахикардии (ПТ) с ЧСС 126-156 ударов в минуту, частая предсердная экстрасистолия (ПЭ) с короткими периодами (1-2 комплекса) синусового ритма (рис. 1). На фоне терапии противовоспалительными и метаболическими препаратами отмечалось снижение температуры тела, снижение уровня лейкоцитов и ферментов в анализах крови. Тем не менее, аритмический синдром продолжал рецидивировать, несмотря на проводимую множественную антиаритмическую терапию (верапамил, пропранолол, этацин). Спустя шесть месяцев при трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) диагностирована дилатация левого желудочка до 57

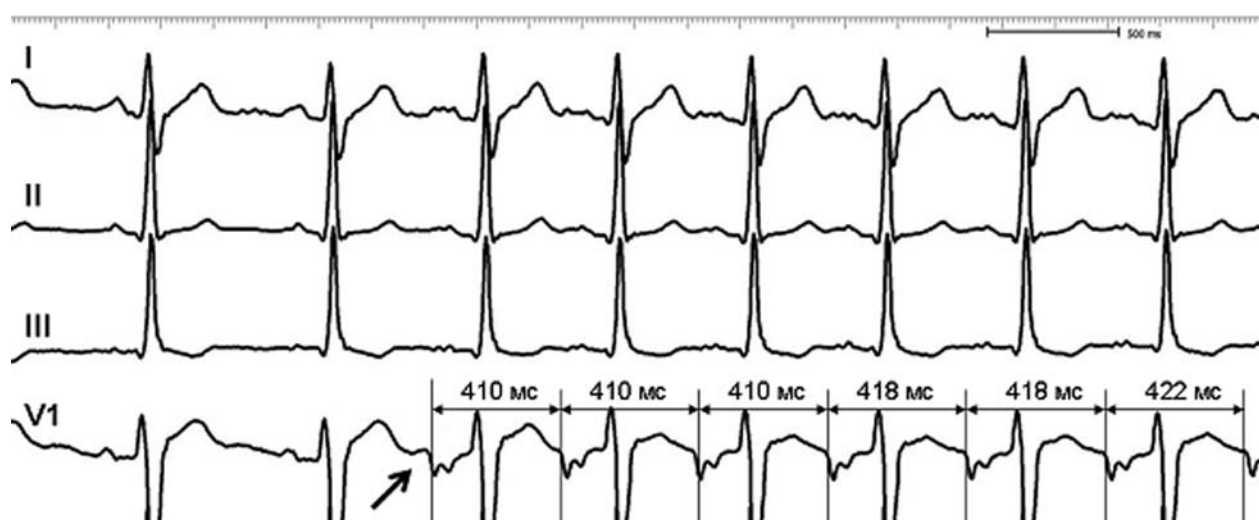


Рис. 1. Сверху вниз: I, II, III и V1 ЭКГ-отведения, HRA, His (proximal, medial, distal), RVA каналы регистрации. Первый и второй комплексы – синусовый ритм. Непрерывно-рецидивирующая тахикардия стартует после второго комплекса.

мм, фракция выброса – 54%. В ходе проведенного обследования активность воспалительно-го процесса была исключена.

Пациенту была выполнена операция: эндокардиальное электрофизиологическое исследование (эндоЭФИ) и радиочастотная катетерная абляция (РЧА) по поводу непрерывно рецидивирующей предсердной тахикардии. Под местной анестезией три четвертых полюсных диагностических электродов были проведены через интродьюсеры, установленные в левой и правой бедренных венах, и позиционированы в правом предсердии, в области пучка Гиса и верхушке правого желудочка.

ЭндоЭФИ проводилось с использованием GE Prucka CardioLab systems и Siemens EPCOR-RECOR. Время восстановления функции синусового узла, скорректированное время восстановления функции синусового узла, время синоатриального проведения, антероградный и ретроградный эффективный рефрактерный периоды атриовентрикулярного проведения имели нормальные значения. Антероградная точка Венкебаха была равна 140 имп/минуту. Клиническая предсердная тахикардия с ЧСС

100-150 ударов/минуту была индуцирована во время асинхронной предсердной стимуляции с длиной цикла 300 мс. Спонтанная предсердная экстрасистолия (ПЭ), а также ПЭ по типу би- и тригеминии наблюдались при проведении пробы со статической нагрузкой, а также на высоте вдоха (рис. 2, 3). Ре-ентри, как механизм клинической предсердной тахикардии, был исключен с использованием методики стимуляционного вхождения в цикл тахикардии. Активационное картирование в правом предсердии выявило оптимальную область активационного картирования, локализованную вдоль терминальной кристы (рис. 2, 3). Во время РЧ-воздействия в данной области наблюдался феномен «разогрева» с последующей элиминацией ПТ. При контрольном эндоЭФИ с использованием внутривенного введения атропина сульфата (0.02 мг/кг), асинхронной предсердной стимуляции и провокационных тестов в течение 45 минут после РЧА нарушений ритма сердца зарегистрировано не было. Через 4 дня после операции пациенту было выполнено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ: зарегистрировано 245 полиморфных ПЭ без клинической ПТ.



Рис. 2. Сверху вниз: I, II, III и V1 ЭКГ-отведения, HRA, His (proximal, medial, distal), RVA каналы регистрации. Предсердная аллоритмия. Второй, четвертый и шестой QRS комплексы являются предсердными экстрасистолами.



Рис. 3. Сверху вниз: I ЭКГ отведение, картирующий биполярный (ABL d) и униполярный (Uni-) каналы. Точка оптимального активационного картирования непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардии. (пре-Р интервал равен 24 мсек и QS-конфигурация на униполярном канале).

Литература:

1. Gupta OP, Mewar SH, Kalantri SP et al. Reversible atrial fibrillation following snakebite. J Assoc Physicians India 1987;35(7):535-6.
2. Pahlajani DB, Iya V, Tahiliani R et al. Sinus node dysfunction following cobra bite. Indian Heart J 1987;39(1):48-9.
3. Hoffman A, Levi O, Orgad U et al. Myocarditis following envenoming with *Viper* *palaestinae* in two horses: Toxicon 1993;31:1623-1628.
4. Rowlands JB, Mastaglia FL, Kakalus BA et al. Cardiac muscle damage by myotoxins: clinical and

Обсуждение

Механизм, посредством которого отравления змеиным ядом приводят к миокардиту, остается неясным. Случаи миокардита с обширным некрозом участков миокарда были зарегистрированы при вскрытии двух лошадей, после введения яда Палестинской гадюки (*Vipera palaestinae*), для производства антител [3]. Роулэндс и соав. описали очаговые повреждения миокарда в случае с летальным исходом после укуса змеи (представитель австралийского вида семейства аспидовых) [4]. Яд гадюки, а также биологически активные вещества, которые образуются в организме человека в ответ на укус змеи, обладают сосудосуживающими эффектами на коронарные артерии [5, 6]. Их прямое токсическое действие на миокард не было полностью исследовано. Другие варианты развития миокардита могут быть связаны с проникновением инфекционных агентов непосредственно в кровь во время укуса и их прямым повреждающим действием на миокард. Участки миокарда с неоднородным фронтом деполяризации тканей создают условия для рецидивирующей аритмии.

Представленный случай продемонстрировал успешное лечение хронической аритмии методом РЧА, трактуемой в рамках исхода токсико-аллергического миокардита.

pathological aspects of a fatal case of mulga (*Pseudechis australis*) snakebite. Med J Australia 1969;1:226-230.

5. Wollberg Z, Bdolah A, Kochva E. Cardiovascular effects mammalian endothelins and snake venom sarafotoxins. In Abraham S, Amitai G, eds: Calcium channel modulators in heart and smooth muscle. Deerfield Beach, FL, VCH, Weinheim, 1990, pp. 283-299.

6. Benerjee RN: Poisonous snakes of India, their venoms, symptomatology and treatment of envenomation. In Ahuja MMS, ed: Progress in clinical medicine in India, New Delhi, Arnold Heineman, 1978, pp.136-180.

Информация об авторах:

Ардашев Андрей Вячеславович – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения-2 ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор. E-mail: ardashev1970@gmail.com

Желяков Евгений Геннадьевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения-2 ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

Конев Алексей Васильевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения-2 ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

Рыбаченко Максим Сергеевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения-2 ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ СПИЦ С БИОАКТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

А.В. Попков, Д.А. Попков, К.В. Трофимов, А.И. Никифоров, А.А. Исупов

*Межрегиональный ортопедический центр,
ФГБУЗ "Клиническая больница №81" ФМБА России, г. Северск*

Статья посвящена новому методу лечения переломов костей верхних и нижних конечностей, основанном на стимуляции остеогенеза интрамедуллярными имплантатами с биоактивным покрытием органическим гидроксиапатитом (ГА). Метод сокращает сроки консолидации диафизарных переломов в 2-4 раза. Описывается технология остеосинтеза и динамика костеобразования в зоне перелома и вокруг имплантата.

Ключевые слова: травма, регенерация, остеоиндукция.

THE EXPERIENCE OF USE THE BIOACTIVE COATED INTRAMEDULLARY FLEXIBLE NAILING IN TREATMENT OF LONG BONE FRACTURE

Popkov A.V., Popkov D.A., Trofimov K.V., Nikiforov A.I., Isupov A.A.

The study concerns a new method of treatment of bone fractures of upper and lower limbs based on osteogenesis stimulation by intramedullary implants with bioactive organic hydroxyapatite (HA). The method decreases consolidation period of diaphyseal fractures to 2-4 times. A technology of osteosynthesis and bone formation dynamics at the fracture zone and around the implant is described.

Key words: trauma, regeneration, osteoinduction.

Проблема совершенствования медицинской помощи больным с повреждениями опорно-двигательной системы с каждым годом приобретает все большее значение в связи с ростом числа пострадавших и увеличением уровня инвалидности от травм у лиц трудоспособного возраста и детей. Достаточно сказать, что в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 20 млн травм и заболеваний костно-мышечной системы. Уровень травматизма в России достиг 88,5 случаев на 1000 населения, а инвалидизация после травм повысилась с 46,7 до 56,9%. При этом полная реабилитация инвалидов понизилась с 20,9 до 15,4% [1].

Среди инвалидов от травм доминирующее положение занимают травмы бедра и голени, констатируя тем самым определенную несостоятельность существующих методов лечения и реабилитации пострадавших, которые, к сожалению, не гарантируют положительного ис-

хода. Отечественная травматология в свое время разработала целый ряд эффективных методов чрескостного и внутрикостного остеосинтеза, однако реальные сроки лечения пациентов продолжают оставаться значительными, а уровень инвалидизации после травм продолжает расти во всех регионах страны, о чем свидетельствуют материалы VIII и IX съездов травматологов-ортопедов России.

Неудивительно, что современная история развития травматологии и ортопедии находится в постоянном поиске оптимальных условий для регенерации поврежденной костной ткани, способов лечения, направленных на стимуляцию репаративного остеогенеза и сокращение сроков остеосинтеза. Появление новых технологий, основанных на применении биоактивных интрамедуллярных имплантатов, призвано не только гарантировать положительный результат лечения переломов длинных трубча-

тых костей, но и осуществить это в очень короткие сроки [2].

Данная работа написана с целью поделиться клиническими наблюдениями при использовании интрамедуллярных спиц с биоактивным покрытием в лечении больных с диафизарными переломами длинных костей конечностей.

Методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова с интрамедуллярным армированием спицами с биоактивным покрытием гидроксиапатита (ГА) было пролечено 117 пациентов с переломами длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей в возрасте от 6 до 72 лет: 10 человек с переломом плеча, 5 – с переломом бедра, 4 пациента – с переломами костей предплечья, 98 пациентов – с переломами костей голени. Большинство пострадавших лечились в травматологическом отделении РНЦ "ВТО" им. академика Г.А. Илизарова (г. Курган), где в то время работали авторы данной технологии. Всем пострадавшим осуществлен чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова и дополнительно интрамедуллярное армирование титановыми спицами толщиной 1,8 мм, покрытыми ГА по специальной технологии [3, 4].

Принципы интрамедуллярного остеосинтеза. Операция проводится, как правило, при скелетном вытяжении поврежденной конечности. В ближайшем к перелому кости метафизе с помощью специальной фрезы диаметром 5 мм или шила диаметром 3-4 мм в кортикальном слое кости формируют сообщающиеся с костно-мозговым каналом наклонные отверстия.

Через эти отверстия проводят две дугообразно изогнутые спицы с биоактивным ГА покрытием. Длина спиц должна соответствовать длине костно-мозгового канала, а вершина дуги спиц расположена на уровне перелома.

После того как спица прошла в канал на заданную величину, избыток длины спицы скручивается, а ее конец загибают и погружают под фасцию сегмента конечности (конец спицы можно защитить пластиковым грибовидным ограничителем). Этот грибовидный ограничитель занимает место в наклонном отверстии (рис.1), сформированном в кортикальном слое кости.

После введения интрамедуллярных спиц мягкие ткани зашивают наглухо и осуществляют чрескостный остеосинтез укороченного сегмента конечности аппаратом Илизарова в той комплектации, которая соответствует поставленной перед хирургом задаче. Окончательная

репозиция отломков в аппарате Илизарова проходит по технологии неоднократно описанной в методических рекомендациях сотрудниками РНЦ "ВТО" им. академика Г.А. Илизарова и утвержденной МЗиСР РФ. Наличие в костно-мозговом канале спиц с биоактивным покрытием не мешает проведению спиц аппарата Илизарова через поперечник кости и репозиции отломков.

Рентгенологический контроль процесса репаративной регенерации в зоне перелома осуществляли через 2-3 недели после операции, а затем ежемесячно с помощью стандартной рентгенаппаратуры, например, рентгенаппарат Flexavision фирмы Shimadzu, а после демонтажа аппарата Илизарова и удаления интрамедуллярных спиц, через 6-12 месяцев, на мультиспиральном компьютерном томографе Light Speed VCT GE (МСКТ). Исследование проводили в положении больного лежа на спине в режиме спирального сканирования с шагом томографирования 1 мм и минимальной толщиной среза 0,7 мм. Протокол исследования Extremity (knee). Зона интереса определялась по обзорной томограмме. На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли область, в которой автоматически высчитывалась площадь (см²) и плотность области интереса в единицах Хаунсфилда (HU).

Результаты

Лечение всех пациентов завершилось с благоприятным исходом – наступила консолидация костных отломков без каких-либо деформаций и функциональных ограничений. Срок чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова составил в среднем $1,7 \pm 0,5$ месяца и колебался от 17 дней до 3 месяцев. Такой разброс в сроках лечения объясняется во многом субъективными причинами: освоение новой технологии потребовало определенной организационной работы, все пациенты лечились амбулаторно и не всегда могли явиться на прием в назначенное время для снятия аппарата Илизарова, лечение пострадавших пожилого и старческого

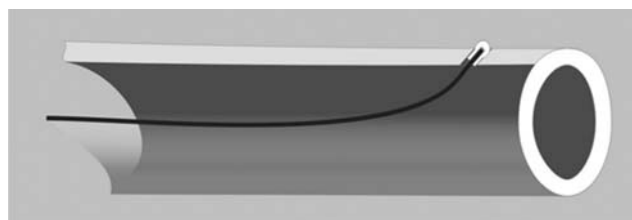


Рис.1. Схема фиксации спицы в костном канале с помощью пластикового ограничителя.

возраста, когда многооскольчатый перелом кости произошел на фоне выраженного остеопороза, потребовало несколько увеличить длительность остеосинтеза, однако это позволило отказаться от дополнительной иммобилизации конечности после снятия аппарата Илизарова.

Рентгенологические проявления процесса репаративной регенерации костной ткани мы начинали замечать через 3 недели после операции в виде незначительной по объему нежной облаковидной тени, расположенной в диастазе между отломками (высота диастаза не превышала 1 мм) либо периостально на уровне перелома. Наличие подобной тени костного регенерата является показанием для возможного прекращения чрескостного остеосинтеза и демонтажа аппарата Илизарова. В этом случае мы рекомендуем осуществить дополнительную иммобилизацию поврежденного сегмента конечности функциональным ортезом, который не ограничивает движения в смежных суставах. Следует заметить, что после открытой репозиции и интрамедуллярного остеосинтеза спицами отмечается более выраженная тень костного регенерата в виде плотной облаковидной тени, сливающейся с выраженной периостальной реакцией выше и ниже перелома на протяжении нескольких сантиметров.

Через 1-1,5 месяца остеосинтеза отмечена достаточно плотная тень костного регенерата, заполняющая все пространство между костными отломками, но оптическая плотность этого регенерата еще уступает оптической плотности прилегающих фрагментов кости, границы костных фрагментов четкие, ровные, без признаков резорбции. Как правило, именно в это время аппарат Илизарова демонтировали у большинства пациентов.

Через 2 месяца фиксации границы костных фрагментов теряют четкость линий, становятся размытыми и начинают сливаться в единый конгломерат с костным регенератом в диастазе и вокруг костных фрагментов. Плотность костного регенерата приближается к оптической плотности прилежащих участков костных фрагментов.

Через 3 месяца на рентгенограмме видна отчетливая картина эндостального костеобразования, распространяющаяся по костно-мозговому каналу выше и ниже линии перелома на 1-1,5 см. Клинически в это время больной обычно ходит с полной нагрузкой на травмированную ногу, какой-либо патологической подвижности

в зоне перелома и болей нет. Вокруг интрамедуллярной спицы выше и ниже перелома отчетливо видны тени костного «футляра». Движения в смежных суставах не ограничены.

Через 6 месяцев после травмы на месте бывшего перелома отчетливо заметны процессы ремоделирования вновь образованной кости – сформированы плотные кортикальные пластинки, восстанавливается непрерывность костно-мозгового канала. Оптическая плотность кости вблизи перелома значительно выше участков кости, расположенных в отдалении от места перелома. Как правило, мы не видели признаков остеопороза, а там, где они наблюдались до травмы, отмечается нарастание общей минерализации кости поврежденного сегмента: увеличивается оптическая плотность кости, увеличивается толщина кортикальной пластинки и соответственно уменьшается диаметр костно-мозгового канала. На месте интрамедуллярных спиц на всем протяжении видны плотные тени костного «футляра».

Первый клинический пример (рис. 2). Пациентка Ш., 77 лет. Диагноз: закрытый винтообразный перелом диафиза плечевой кости, остеопороз. Произведена закрытая репозиция отломков и остеосинтез плеча аппаратом Илизарова, интрамедуллярное армирование спицами с ГА покрытием. Лечение проходило в амбулаторных условиях. Период фиксации аппаратом Илизарова

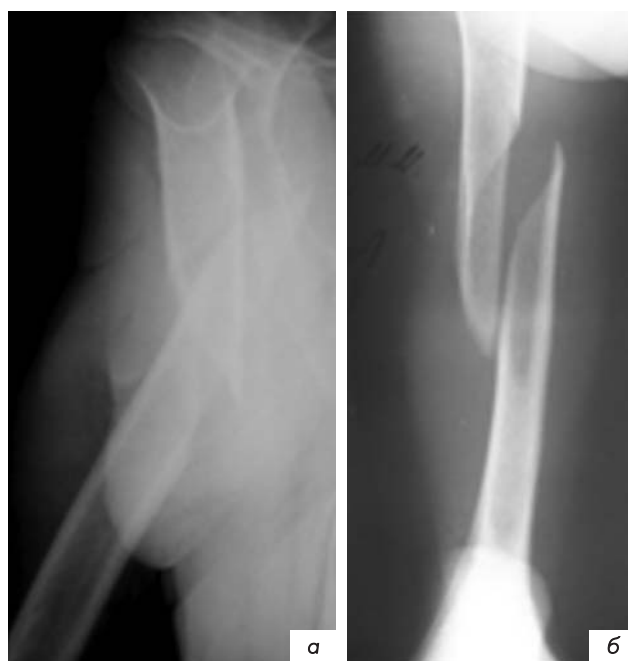


Рис. 2. Пациентка Ш., 77 лет. Рентгенограммы плеча: а, б – до операции.

– 1,5 месяца, а через 3 месяца после операции были удалены интрамедуллярные спицы: насту-

пила консолидация и полностью восстановилась функция поврежденной конечности.

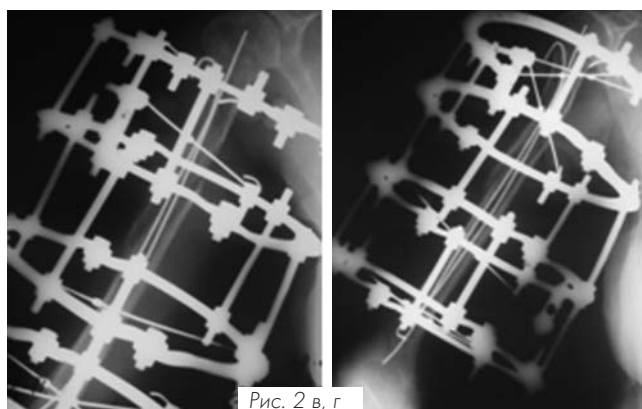


Рис. 2 в, г

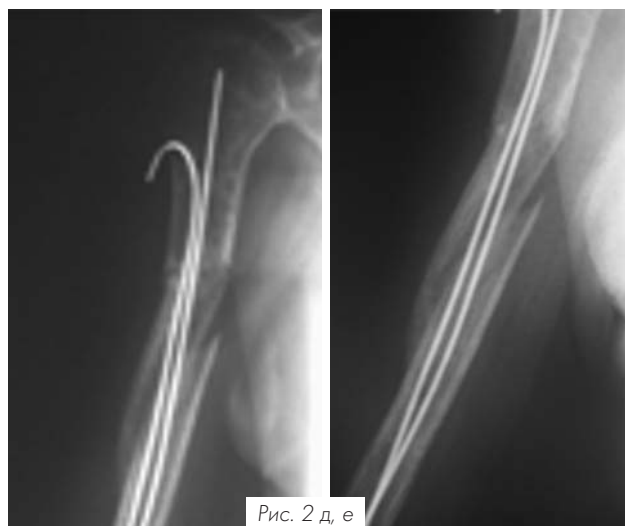


Рис. 2 д, е



Рис. 2 ж



Рис. 2 з, и



Рис. 2. Пациентка Ш., 77 лет.
Рентгенограммы плеча:
в, г – в процессе остеосинтеза
аппаратом Илизарова;
д, е – через 6 недель после
операции аппарат демонтирован,
ж – через 3 мес. после операции.
Фотография пациентки Ш. отражает
полное функциональное восстановление после травмы (з, и).

Второй клинический пример (Рис. 3-5). Больная К., 7 лет. Диагноз: закрытый «бамперный» перелом диафиза бедренной кости с полным смещением отломков.

Наличие интерпозиции мягких тканей стало показанием для открытого остеосинтеза облегченным аппаратом Илизарова с интрамедуллярным армированием спицами с биоактивным ГА покрытием. Первые признаки репаративной регенерации кости на рентгенограммах бедра появились через 3 недели и на 25 день фиксации аппарат Илизарова был демонтирован. Через 1,5 месяца девочка уже

приступила к регулярным тренировкам художественной гимнастики.

Через 6 месяцев интрамедуллярные спицы были удалены. При томографическом исследовании определяется полное сращение костных фрагментов (Рис. 6а). На уровне перелома плотность сформированного регенерата практически соответствует плотности кортикальной пластинки бедра (1351 HU или 85 % от плотности кортикальной пластинки здорового бедра). Толщина кортикальной пластинки значительно больше, чем на здоровом бедре на том же уровне (6,2 мм против 4 мм).



Рис. 3а. Рентгенограммы бедра пациентки К., 7 лет до операции



Рис. 3. Рентгенограммы бедра пациентки К., 7 лет: б, в – в день остеосинтеза; г – через 21 день после операции.



Рис. 4. Пациентка К., через 3 месяца – фотографии (а, б) и рентгенограммы бедра (в).

Интрамедуллярные спицы располагались практически по центру костно-мозгового канала и вокруг них сформировался плотный костный футляр толщиной 1,2-1,7 мм и этот футляр окружен плотной (650 HU) массой костной ткани, которая связывала спицы с эндостом.

Подобная картина формирования костного футляра вокруг спиц наблюдается на всем их протяжении. На рис. 6б показан дистальный срез бедра на удалении от уровня перелома 8 см, где тоже видна выраженная регенерация костной ткани в виде плотного ободка вокруг интрамедуллярных спиц. Плотность этого

кольца соответствует 600 едН, что соответствует 37% от уровня плотности кортикального слоя бедренной кости, а толщина 1,2-1,3 мм. Вокруг костного «футляра» отчетливо виден сектор костно-мозгового канала (более 180°) занятый плотной тканью (200 HU), который

мы расцениваем как вновь образованное губчатое костное вещество, жестко связывающее спицы с эндостом. Да и плотность оставшейся части костного мозга (по центру) выше, чем плотность костного мозга здоровой ноги (-45 HU против -65 HU).

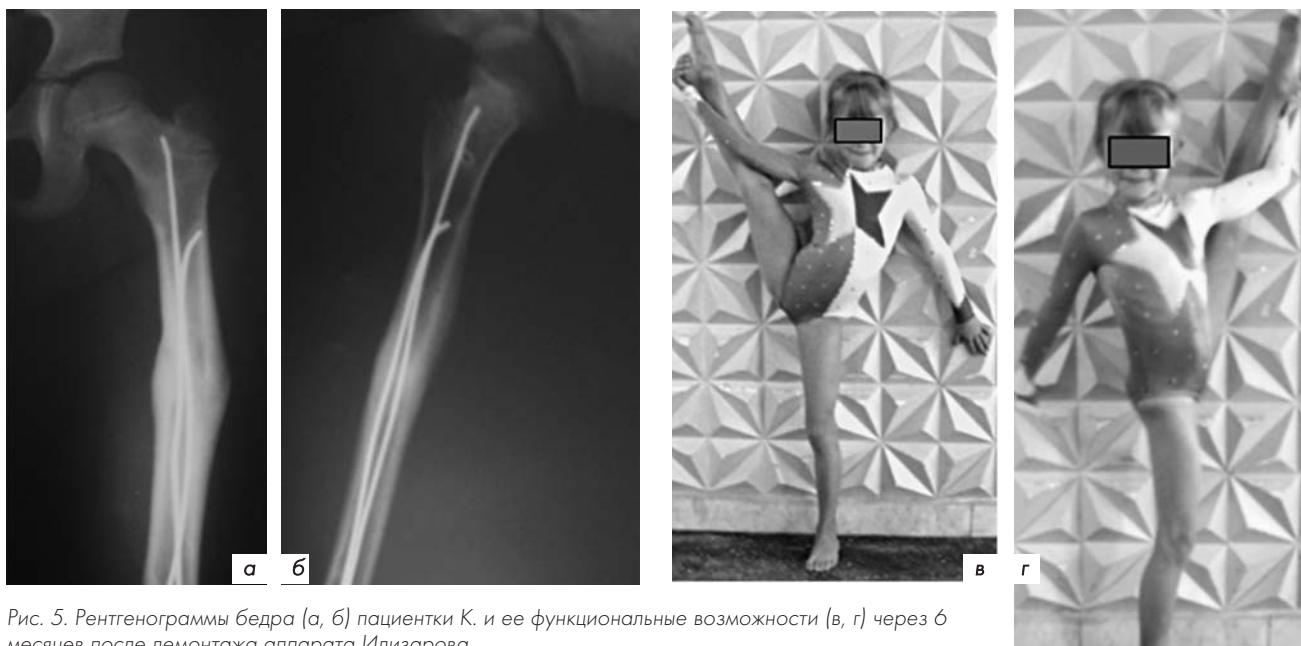


Рис. 5. Рентгенограммы бедра (а, б) пациентки К. и ее функциональные возможности (в, г) через 6 месяцев после демонтажа аппарата Илизарова.

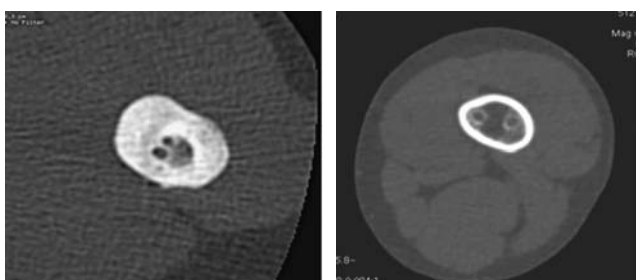


Рис. 6. Томограмма бедра пациентки К. на уровне консолидированного перелома (а) и на 8 см дистальнее (б).

Обсуждение результатов

Диафизарные переломы бедренной кости всегда занимали второе место по частоте среди всех переломов длинных трубчатых костей, что составляет от 10% до 40% [5-10]. Несмотря на заметный прогресс в области травматологии, неудовлетворительные исходы лечения больных с этим видом повреждения наблюдаются в 4,8-35% случаев [11-13]. Исходы лечения и сроки нетрудоспособности во многом зависят от тяжести перелома и сопутствующих повреждений других органов. Переломы легкой и средней степени тяжести при консервативных методах лечения требуют минимальных сро-

ков для реабилитации 14-18 недель, а при оперативных методах лечения трудоспособность восстанавливается через 16-20 недель. На это указывают авторы национального руководства по травматологии [10]. Однако в многочисленных работах, где состояние вопроса глубоко анализируется исходя из тяжести повреждения, возраста пострадавшего, осложнений и других факторов подчеркивается, что реальные сроки нетрудоспособности достигают 8-10 месяцев после диафизарных переломов трубчатых костей, замедленная консолидация после открытых переломов диафиза наблюдается практически у каждого пострадавшего, несращения достигают 18,2-68,5% [14-21].

Метод интрамедуллярного наряженного армирования спицами с биоактивным ГА покрытием мы используем как значимое дополнение к остеосинтезу аппаратом Илизарова, направленное на стимуляцию репаративного остеогенеза в зоне перелома и увеличение стабильности фиксации костных фрагментов, что позволяет демонтировать аппарат Илизарова уже через 3-4 недели даже при открытом переломе конечности. За это короткое время серьезных

осложнений не происходит и дополнительных манипуляций со стороны лечащего врача не требуется. Практически мы подошли к тем срокам сращения переломов, о возможности которых говорил Г.А. Илизаров еще в 1983 году, опираясь на морфологические данные исследований на экспериментальных животных [22].

Представленная технология лечения переломов защищена патентами РФ (№ 2324450 «Спица для интрамедуллярного армирования длинных трубчатых костей», опубликовано 20.05.2008; заявка на патент №2010145877 «Комплект хирургических инструментов для интрамедуллярного стимулирования остеогенеза трубчатой кости», дата регистрации 10.11.2010).

Таким образом, предлагаемые усовершенствования направлены на сокращение срока консолидации перелома и восстановления тру-

доспособности при переломах длинных трубчатых костей. Мы полагаем, что это происходит за счет стимуляции процесса репаративного остеогенеза как на этапе формирования костного регенерата, так и в ходе его перестройки в костную ткань, способную выдержать статико-динамическую нагрузку. Отличительной особенностью консолидации перелома длинных костей является формирование костного «футляра» на протяжении всей длины интрамедуллярной спицы с биоактивным покрытием. Этот футляр связан не только с ГА покрытием, но и с эндостальной реакцией поврежденной кости, формируя массив губчатого вещества кости, занимающего большую часть костномозгового канала. Такое костеобразование обеспечивает абсолютную неподвижность костных фрагментов и гарантированное быстрое сращение.

Литература:

1. Миронов С.П. Состояние травматолого-ортопедической службы в Российской Федерации и методы высоких технологий в диагностике и лечении травматолого-ортопедических больных. Травматология и ортопедия XXI века. Сб. тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России. Самара; 2006; 95с.
2. Попков А.В. Управление репаративной регенерацией и гистогенезом тканей – основной путь профилактики неудовлетворительных исходов лечения пациентов ортопедо-травматологического профиля. В сб.: Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора А.Н. Горячева. Омск; 2011: 36-37.
3. Гузеев В.В., Верещагин В.И., Гузеев В.В. и др. Способ нанесения гидроксиапатитовых покрытий. Патент РФ №258189. 1999 г.
4. Гузеев В.В., Верещагин В.И., Гузеев В.В. Покрытия на основе фосфатных связующих. Стекло и керамика 2000; 64: 20-21.
5. Каплан А.В., Маркова О.Н., Мельникова В.М. Дискуссионные вопросы лечения открытых диафизарных переломов. Ортопедия, травматология и протезирование 1967; 4: 75-79.
6. Каплан А.В., Маркова О.Н. Открытые переломы длинных трубчатых костей (осложненные и неосложненные инфекцией). М, 1975.
7. Ткаченко Г.К., Борисенко В.Н. Профилактика нагноений при первичной хирургической обработке открытых переломов костей. Ортопедия, травматология и протезирование 1975; 6: 8-11.
8. Сысенко Ю.М., Смелышев К.Н. Роль чрескостного остеосинтеза в комплексе анатомо-функционального восстановления больных с множественными переломами костей. Гений ортопедии 2003. № 2. С. 91-94.
9. Сысенко Ю.М., Смелышев К.Н. Роль чрескостного остеосинтеза в комплексе анатомо-функционального восстановления больных с множественными переломами костей // Гений ортопедии. 2003; 2: 91-94.
10. Котельников Г.П., Миронов С.П. Травматология. Национальное руководство. М., 2008.
11. Голиков В.Д. Лечение больных трудоспособного возраста с закрытыми диафизарными переломами бедренной кости методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова: дис... к.м.н. Курган, 1978. 222 с.
12. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова в системе лечения больных с множественными переломами бедра и голени. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Курган, 2007.
13. Виноградский А.Е. Лечение больных с переломами дистального отдела бедра методом закрытого интрамедуллярного остеосинтеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Курган, 2007.

14. Губко А.А. Компрессионно-дистракционный остеосинтез при инфицированных дефектах большеберцовой кости. В сб.: Лечение ортопедо-травматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разрабатываемого в КНИИЭКОТ: тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. Курган 1982; 2: 125-127.

15. Агаджанян В.В., Пак В.П. Профилактика гнойных осложнений открытых переломов голени на раннем госпитальном этапе. Ортопедия, травматология и протезирование 1984; 10: 14-17.

16. Кулик В.И., Карпцов В.И., Медведева Н.И. и др. Лечение открытых диафизарных переломов костей голени. В кн.: Труды IV Всесоюз. съезда травматологов-ортопедов. М.: Медицина 1982; с 48-51.

17. Дедушкин В.С., Артемьев А.А. Эффект Илизарова и проблема первичной хирургической обработки огнестрельных переломов В сб.: Метод Илизарова: теория, эксперимент, клиника. Курган 1991; С 487-488.

18. Бялик Е.И., Соколов В.А., Семенова М.Н. и

др. Особенности лечения открытых переломов длинных костей у пострадавших с политравмой. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2002; 4: 3-8.

19. Рушай А.К. Соответственно-сменный остеосинтез при открытых переломах предплечья. В сб.: Современные технологии в травматологии и ортопедии: ошибки и осложнения, профилактика и лечение. М, 2004. с 93-95.

20. Мартель И.И. Метод чрескостного остеосинтеза в системе комплексного лечения больных с тяжелыми открытыми повреждениями нижних конечностей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Курган, 2006.

21. Oksu G., Aktuglu K. Management of shotgun induced open fractures of the humerus with Ilizarov external fixation. Ulus Travma Derg 2005; 1: 23-28.

22. Илизаров Г.А. Клинические возможности нашего метода. В сб.: Эксперим.-теорет. и клин. аспекты разработ. в КНИИЭКОТ метода чрескост. остеосинтеза. Курган 1983; с 16-24.

Информация об авторах:

Попков Арнольд Васильевич – директор Межрегионального ортопедического центра Клинической больницы № 81 ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: 8-382-3-77-96-55, e-mail: apopkov.46@mail.ru

Попков Дмитрий Арнольдович – заместитель директора Межрегионального ортопедического центра, заведующий детским ортопедическим отделением, д.м.н. Тел.: 8-382-3-77-96-55, e-mail: dpopkov@mail.ru

Трофимов Константин Викторович – врач-рентгенолог, зав. отделением компьютерной томографии. Тел.: 8-382-3-77-96-64

Никифоров Александр Иванович – врач-хирург отделения детской хирургии. Тел.: 8-382-3-77-96-99

Исупов Алексей Андреевич – врач травматолог-ортопед травматологического отделения. Тел.: 8-382-3-77-96-37

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ КИСТЫ ПОЧКИ МЕТОДОМ ЕДИНОГО ДОСТУПА

А.В. Баранов¹, Д.Н. Панченков², М.Е. Бехтева², В.Н. Ширшов¹

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

²Московский государственный медико-стоматологический университет

Описан первый клинический опыт проведения лапароскопического оперативного вмешательства на кисте почки методом единого доступа. Анализируются преимущества, недостатки и перспективы данного метода

Ключевые слова: киста почки, лапароскопия, единый доступ

FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC KIDNEY CYST RESECTION BY A SINGLE ACCESS METHOD

Baranov AV, Panchenkov DN, Behteva ME, Shirshov VN

We describe the first clinical experience of laparoscopic surgery for renal cyst by a single access. Advantages, disadvantages and prospects of this method are analyzed.

Key words: renal cyst, laparoscopy, single access

В последнее десятилетие эндовидеохирургия в урологии развивается особенно бурно. На сегодняшний день лапароскопическим способом выполняются практически все урологические операции [1, 2].

Тенденция минимизации хирургического доступа прослеживается на протяжении всей истории хирургии. Последние 5 лет такое направление стало отчетливо определяться и в малоинвазивной хирургии. В основе стратегии минимизации оперативного доступа лежат последние новейшие достижения оперативной эндоскопии и лапароскопической хирургии, позволяющие реализовать все этапы хирургии через один небольшой разрез 1-3 см по методике эндоскопического транслуминального вмешательства (NOTES) или лапароскопического вмешательства с использованием единого лапароскопического доступа (SILS; рис. 1) [3-7].

Лапароскопические операции через единый доступ являются аналогами традиционных лапароскопических операций, однако для введения инструментов и эндоскопа используется один доступ, как правило, формирующийся в

области пупочного кольца. При этом допускается как отдельное параллельное введение нескольких троакаров, так и использование специализированных устройств для создания единого мультитроакарного доступа [8].

В отечественной литературе информации об урологических операциях по технологии единого доступа крайне мало. Ниже приведено

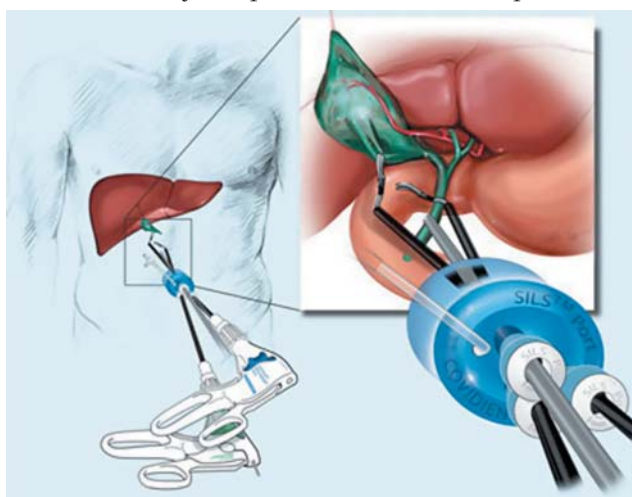


Рис. 1. Схема единого лапароскопического доступа

описание успешной лапароскопической резекции кисты почки методом единого доступа.

Пациентка 48 лет госпитализирована в наш стационар по поводу кисты правой почки. О наличии кисты было известно более 5 лет. В последний год отмечен прогрессивный рост кисты. Клинически заболевание проявляло себя дискомфортом в поясничной области справа. По данным проведенного обследования (УЗИ, СКТ) киста располагалась в верхнем сегменте правой почки. Размер кисты 7,0×5,5 см.

Пациентка была оперирована в положении на «здоровом» боку. Учитывая расположение кисты в верхнем сегменте почки, доступ осуществлен в точке латеральнее и выше пупка. Разрез кожи 2,0 см. Порт установлен под контролем зрения. Использован прибор SILS – губчатое устройство с 3 каналами для троакаров и отдельной канюлей для инсуффляции. Установлено два 5-ти миллиметровых троакара для инструментов и 10-ти мм видеокамера (рис.2).

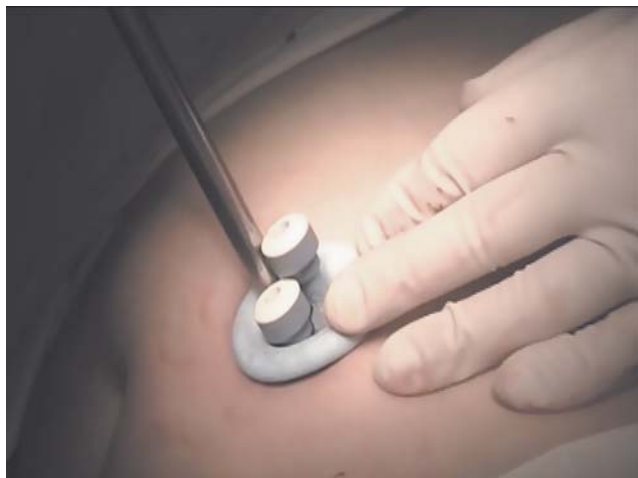


Рис. 2. Установка SILS порта.

Операция проводилась с помощью стандартного набора инструментов для лапароскопии. При ревизии органов брюшной полости патологии не выявлено. Далее произведена мобилизация восходящего отдела толстой кишки, для этого произведен разрез брюшины по линии Тольда. Кишка смещена в медиальном направлении. Хорошая мобилизация кишки нам представляется особенно важным моментом для адекватного доступа к забрюшинному пространству. Особенно это актуально при операциях по методике единого доступа, где не предполагается введение дополнительного инструмента для отведения кишки. После обнажения забрюшинного пространства выделен

верхний сегмент почки с кистой (рис. 3). Киста вскрыта острым путем, произведена ревизия полости кисты – опухолевых элементов не

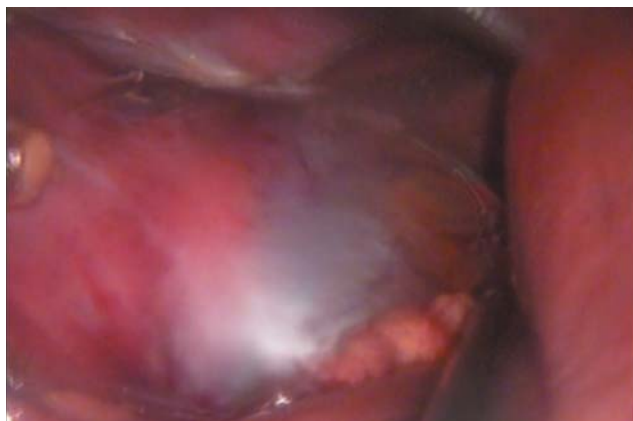


Рис. 3. выделенная киста почки

выявлено. С помощью аппарата биполярной коагуляции "Enseal" внепочечная часть кисты иссечена (рис. 4, 5). Стенка кисты удалена через один из 5 мм троакаров. Также через 5 мм троакар установлен дренаж к верхнему сегменту почки. Продолжительность операции составила 50 минут. Больная переведена из палаты

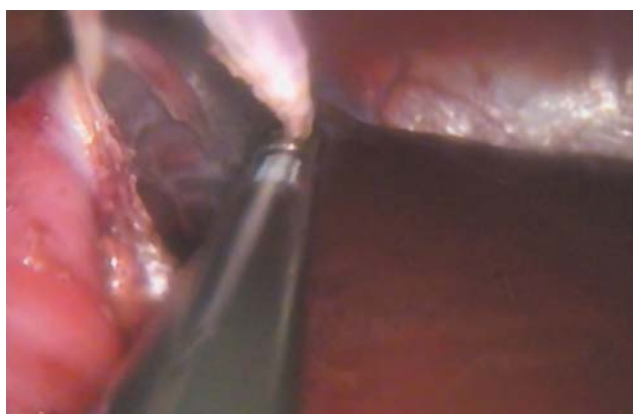


Рис. 4. иссечение стенок кисты

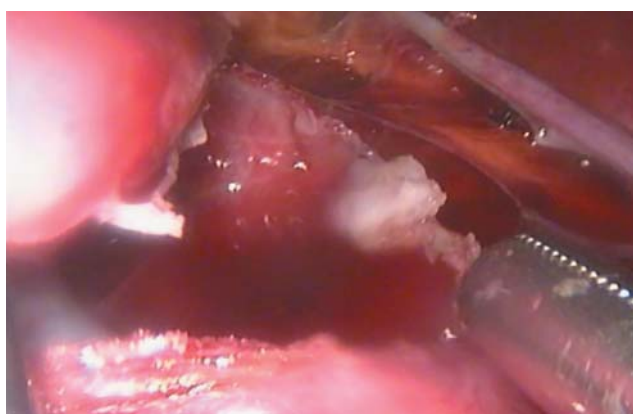


Рис. 5. окончательный вид почки после резекции кисты

пробуждения через 2 часа после окончания операции. Дренаж удален на следующий день. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана через 2 суток.

Анализируя проведенную операцию, мы можем заключить, что к основному преимуществу метода можно отнести косметичность; также, важным плюсом является легкость конверсии в стандартную лапароскопическую операцию при необходимости установки дополнительных троакаров. К относительным недостаткам метода можно отнести уменьшенный угол расположения инструментов по отношению к зоне операции и, как следствие, неудобство манипуляций. Данный недостаток отчасти может быть компенсирован опытом хирурга, а также специальными инструментами для «однопортовых» операций. Кроме того, считаем необходимым отметить, что применение 5 мм камеры с возможностью изменения угла обзора существенно облегчает манипуляции и в значительной степени нивелируют недостатки метода.

Литература:

1. Kerbl K., Clayman R.V. Basic techniques of laparoscopic surgery // Urol Clin North Am. 1993. Vol. 20, N 2. P. 361 - 368.
2. Clayman R, McDougall E. Laparoscopic Urology, Eds. "Q.M.P.", 1993.
3. Cho M.S., Min B.S., Hong Y.K. et al. Single-site versus conventional laparoscopic appendectomy: comparison of short-term operative outcomes.// Surgical endosc. 2011. Vol. 25, №1, P. 36-40.
4. Cuesta M.A., Berends F., Veenhof A.A. The invisible cholecystectomy: a transumbilical laparoscopic operation without a scar // Surgical Endosc. 2008. Vol.22, №5. P. 1211-1213.
5. Kala Z., Hanke I., Neumann C. A modified technique in laparoscopy-assisted appendectomy – a transumbilical approach through a single port// Rozhl Chir. 1996. Vol. 75, №1. P. 15-18.
6. Пучков К.В., Андреева Ю.Е., Мельников А.Л. Хирургия одного порта: показания, преимущества, ограничения //Мат. XIV съезда Российского обще-

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что технология единого доступа позволяет выполнять лапароскопическую резекцию кисты почки. Полученные результаты по времени операции, количеству анальгетиков, пребыванию в стационаре, сопоставимы с аналогичными результатами при лапароскопической резекции кист почек стандартным способом у нас и в других клиниках [9-11]. Однако единичной операции не достаточно для того, чтобы достоверно оценить преимущества и недостатки данной технологии. Также, по нашему мнению, необходимо продолжать исследования технологии единого доступа с точки зрения применения ее для других урологических лапароскопических операций (нефрэктомия, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента, нефропексия, резекция почки и т.д.).

Технология единого доступа, вероятно, займет определенное место среди урологических лапароскопических операций.

ства эндоскопических хирургов. Москва, 2010.

7. Лядов К.В., Егиев В.Н., Соколов А.Л. и др. Однопрокольная лапароскопическая холецистэктомия, аппендэктомия, нефрэктомия с помощью SILS-порта /Мат. XIII съезда Общества эндоскопических хирургов России // Альм. Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2010. Т 5. №1. С.59.
8. Старков Ю.Г., Шишин К.В., Солоднина Е.Н. Лапароскопические операции с использованием гибких эндоскопов – новая концепция развития малоинвазивной хирургии //Мат. XII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. Москва, 2010.
9. Иванов Ю.В., Панченков Д.Н., Баранов А.В. и др. Лапароскопическое лечение кист почек. Эндоскопическая хирургия, 2009, №3. С. 15-18
10. Coptcoat M.J., Joyce A. D. Laparoscopy in urology. (In two parts), London, "Blackwell Scientific Publicatiuon", 1993.
11. Munch L.C., Gill I.S., McRoberts J.W. Laparoscopic retroperitoneal renal cystectomy // J Urol. 1994. Vol. 151, N 1. P. 135 - 138.

Информация об авторах:

Баранов Алексей Викторович – вед. н.с. НИИ Клинической хирургии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел. 8-916-681-47-08, 344-36-04 (местный 22-36); e-mail: aleksey-baranov@mail.ru

Панченков Дмитрий Николаевич – заведующий кафедрой хирургии ФПДО МГМСУ, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ, д.м.н., профессор,

Бехтева Марина Евгеньевна – аспирант лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ.

Ширшов Василий Николаевич – к.м.н., заведующий отделением урологии ФНКЦ ФМБА России.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА ПРИ ТРУДНОЙ ИНТУБАЦИИ

И.В. Молчанов^{1,2}, Н.Е. Буров¹, Н.Н. Пулина², О.Н. Черкавский²

¹Кафедра анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

В статье отражены проблемы трудной интубации, их причины, возможности прогнозирования. Приведены шкалы оценки трудной интубации, алгоритмы действия врача в условиях трудной интубации и различные технические приемы при невозможной интубации для профилактики летальных исходов.

Ключевые слова: трудная интубация, прогностические тесты, ларингоскопия, коникотомия, крикотиреоидостомия, инъекционная ИВЛ, бронхоскопия

ALGORITHM FOR DIFFICULT TRACHEAL INTUBATION

Molchanov I.V., Burov N.E., Pulina N.N., Cherkavsky O.N.

The description of intubation problem, its causes, possibilities and predictions is given. The estimation scale can be also seen in the article. As well as the actions of the doctor in case of the intubation and different technical processes for prevention of the fatal case.

Key words: intubation, prognostic tests, laryngoscopy, conycotomy, krikotereoidostomia, injective ALV lung ventilation, bronchoscopy

Введение

Под «трудной интубацией» понимают такую клиническую ситуацию, при которой врач анестезиолог-реаниматолог испытал определенные трудности при проведении 2-3 попыток интубации и легочной вентиляции, занявших в общей сложности от 5 до 10 мин. [1-3, 5, 8, 9]. Трудная интубация в обычной практике встречается от 3 до 18%. В практике акушерской анестезиологии она встречается в 7,9% и является причиной материнской смертности в 41% случаев [10].

В анестезиологической практике по г. Москве трудная интубация отмечена с частотой 1:256, неудачная интубация – 1:4259 [1, 2]. По зарубежным сведениям интубация не удается с частотой 1:2000 [7-9]. В системе родовспоможения г. Москвы, по данным выездной реанимационной бригады, трудная интубация была причиной летальных исходов у 1,2% рожениц (2003 г.). По результатам Совещания главных анестезиологов-реаниматологов РФ (2005 г.) установлено, что в основе трудной интубации

заложен комплекс причин, состоящий из топографо-анатомических, патологических, физиологических особенностей пациента, профессиональных навыков специалиста и слабой технической оснащенности [2]. В большинстве клинических случаев каждую трудную интубацию можно и нужно прогнозировать и это является первоначальной задачей анестезиолога-реаниматолога [4-10].

Прогнозирование трудной интубации

Процесс прогнозирования складывается из результатов первичного осмотра больного. При этом должен осуществляться системный подход к общей оценке исходного состояния пациента с учетом его топографо-анатомических данных строения лицевой части черепа, наличия приобретенных заболеваний, данных аллергологического анамнеза, сведений о ранее перенесенных наркозах и наличии сопутствующей патологии.

При выборе метода эндотрахеального наркоза особое внимание уделяется оценке дыхательных путей (ДП), лицевой части головы,

подвижности нижней челюсти, степени открытия рта, состояния полости рта, носоглотки, языка, зубов, формы и подвижности шеи, наличия ожирения, аномалий развития [5, 7, 8, 10]. При этом оценивается степень подготовки больного к операции, состояние функции витальных органов и систем (дыхания и кровообращения), общее телосложение, рост, вес, проба Штанга, данные лабораторных, функциональных и клинических исследований. При необходимости дополнительно назначается консультация ЛОР-специалиста, рентгенографические исследования.

При отсутствии каких-либо важных диагностических данных обследования в соответствии с принятыми стандартами Московского Департамента здравоохранения (1998), врач анестезиолог-реаниматолог вправе отложить плановую операцию [2]. При правильном методическом подходе и реальной оценке этих диагностических тестов снижается опасность начального и наиболее ответственного этапа общей анестезии, связанного с трудной интубацией.

Применительно к выбору эндотрахеального наркоза врач анестезиолог обязан оценить следующие диагностические тесты:

1. Тест Маллампати (Mallampati) в модификации Samssoon, Young.[5]

Тест состоит в том, что пациент по просьбе врача анестезиолога-реаниматолога показывает широко открытый рот. При осмотре ротовой полости врач оценивает картину в соответствии с классификацией, отмеченной на рис. 1. При оценке данного теста решается целый ряд важных особенностей: степень открытия рта, состояние зубного ряда, верхних резцов, подвижность нижней челюсти, ее форма, состояние небного язычка и задней стенки глотки, а также подвижность атлантоокципитального сочленения.

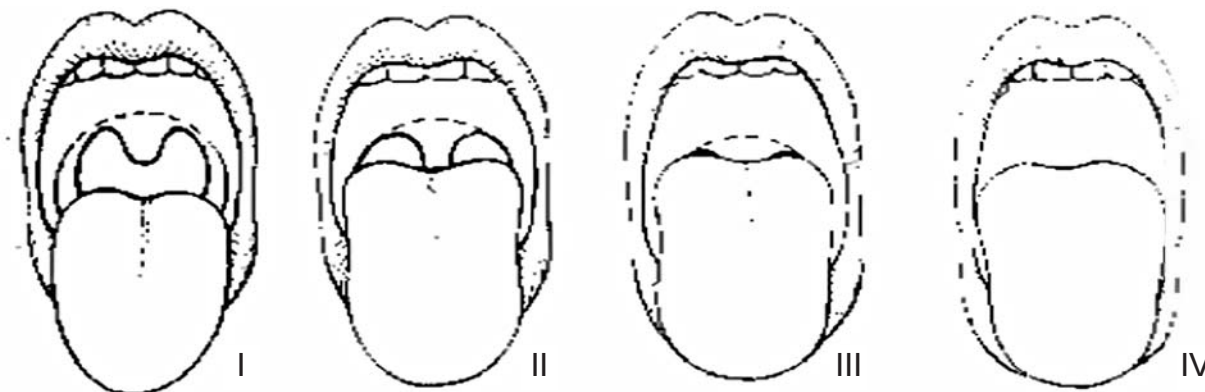


Рис. 1. Диагностический тест Маллампати.

К сожалению, прогностическая значимость шкалы Маллампати не высока [5]. Так, тест Маллампати 3-4 класса соответствует ларингоскопической картине по Cormack-Lehane не более чем 21-25%. Однако, учитывать шкалу Маллампати необходимо не только с субъективной точки зрения, но и при подготовке соответствующего оборудования (эндотрахеальные трубки разного диаметра, проводник, воздуховоды, надежный ларингоскоп помощника для надавливания на переднюю стенку гортани на случай трудной интубации).

2. Тироментальная дистанция (ТД) – расстояние между подбородком и щитовидным хрящом при разогнутой голове и шее (рис 2а). **Это расстояние не должно быть меньше 6,5 см**, легко и незаметно для больного может быть измерено поперечным размером ладони врача, предварительно измеренной в см. При меньшем расстоянии ТД трудности при интубации могут быть реальными и часто связаны с микрогенией, с анатомическим расположением гортани.

3. Грудно-ментальная дистанция (ГМД) – расстояние между подбородком и рукояткой грудины при разогнутой голове и шеи. **Это расстояние не должно быть меньше 12,5 см**. Если оно меньше, предстоит трудная интубация из-за короткой (индекс Klippel-Feil) и, как правило, тугоподвижной шеи (индекс Patila), что бывает при шейном остеохондрозе (рис. 2б).

4. Степень разгибания головы и шеи в атланто-окципитальном сочленении. Разгибание должно быть полным, не менее 40%, за исключением случаев травматического повреждения позвонков шейного отдела, когда прием разгибания головы и шеи противопоказан. При неполном разгибании головы и шеи альтернативой прямой ларингоскопии может быть оро- или назо-трахеальная интубация с фиброоптической техникой под местной анестезией.

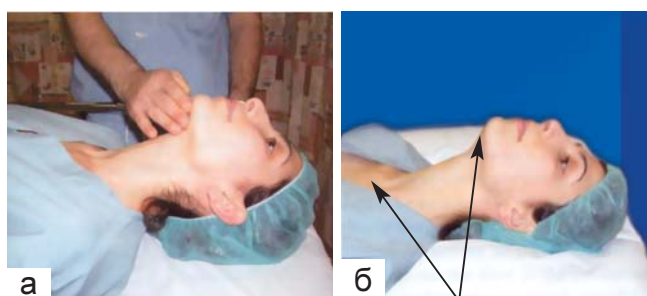


Рис.2а. Измерение тироментальной дистанции;
б – грудино-ментальная дистанция.

5. Степень открывания рта.

При открытии рта на расстояние менее 4 см (2,5 поперечных пальца) оротрахеальная интубация становится невозможной и альтернативой в этом случае будет назотрахеальная интубация под местной анестезией.

6. Подвижность нижней челюсти.

При нормальной подвижности нижней челюсти нижний ряд зубов выдвигается до линии зубов верхней челюсти (нормальный прикус). При ограничении выдвигения нижней челюсти и нарушении нормального прикуса до указанных пределов возможна трудная оротрахеальная интубация. Альтернативой может служить назотрахеальная интубация с фиброоптической техникой под местной анестезией.

7. Общая оценка телосложения: ожирение, пневмосклероз, тучность, беременность, сахарный диабет, обменные нарушения опорно-двигательного аппарата, которые могут повлиять на интубацию.

В целях систематизации отмеченных выше прогностических признаков трудной интубации на кафедре анестезиологии и реаниматологии ГОУ ДПО РМАПО была модифицирована специальная шкала оценки трудности интубации (ШОТИ), которая была одобрена на совещании главных специалистов субъектов Российской Федерации (2005 г.), а при очередном совещании (2010 г.) введена в практику, как официальная форма медицинского учета трудности интубации (табл.).

На совещании главных специалистов РФ (2005) предложенная шкала оценки трудностей интубации была рекомендована для внесения в официальный протокол предоперационного осмотра пациента врачом анестезиологом. При получении годовых отчетов из различных регионов будут получены статистические данные, которые могут быть полезны для решения ряда организационных вопросов в масштабах

Таблица 1

Шкала оценки трудностей интубации (ШОТИ)*

Признаки	Характер нарушений/баллы	
Маллампати	I-II/ 0	III/ 1, IV/ 2
Открывание рта	>4см/ 0	<4 см/ 1
Сгибание головы	< 90*/ 0	> 90*/ 1
Клинические данные	короткая шея, ожирение/ 0-1	
Выдвижение нижней челюсти	да/ 0	нет/ 1
Анамнез: трудная интубация в прошлом	да/ 0	нет/ 1
Тироментальная дистанция (ТД)	>6 см/ 0	<6 см/ 1
Грудиноментальная дистанция (ГД)	> 12,5 см/ 0	<12,5 см/ 1
Итого баллов _____		

ШОТИ = 0 – трудности не ожидается

ШОТИ = 1-2 – возможна трудная интубация

ШОТИ = 3-4 – высокая степень трудности

ШОТИ = 5 и более – принятие альтернативного решения

* Шкала модифицирована на кафедре анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО

всей страны: улучшение организационно-методической работы, повышение профессионального мастерства, создание дополнительного оборудования для обеспечения безопасности начального этапа анестезии, снижение летальности [1,2].

Практическая значимость шкалы оценки трудностей интубации состоит в том, что при определении, например 3-4 балла – высокой степени трудности, шкала ШОТИ обязывает врача принимать альтернативные выборы метода анестезии или приглашать врача-эндоскописта присутствовать (в полной готовности) для подстраховки неудачных или трудных попыток к оротрахеальной интубации. Важно, чтобы анестезиолог-реаниматолог был психологически готов к трудной интубации, вел статистику трудных интубаций, анализировал их и предвидел пути безопасного маневра.

В этой связи правильная оценка «прогностических тестов» трудной интубации считается необходимой для выполнения каждым врачом-анестезиологом с обязательной фиксацией их в листке осмотра анестезиолога-реанима-

толога или в истории болезни, что свидетельствует о достаточном уровне его профессиональной подготовки.

Однако, выше перечисленные прогностические тесты не дают абсолютной достоверности трудной или невозможной интубации. Реальную оценку трудной интубации врач анестезиолог-реаниматолог может дать только при выполнении прямой орофарингеальной ларингоскопии.

Для классификации визуальной оценки трудной интубации при прямой ларингоскопии в анестезиологической практике используется диагностический тест Cormack-Lehane [4]. Как представлено на рисунке 3, наиболее трудные условия интубации предостоят при 3-4 степени, когда голосовая щель не выводится и полностью скрыта надгортанником. Интубация возможна лишь при условии изменения формы эндотрахеальной трубки вместе с жестким или полужестким проводником в виде «хоккейной клюшки», когда «клюв» изогнутого дистального конца трубки заводится под надгортанник и проводится через голосовую щель в гортань. При этом полезным приемом может оказаться и наружное придавливание гортани, обычно выполняемое помощником.

В случае неудачи, после 2-3 попыток, дальнейшие попытки прекращаются, больного пробуждают, восстанавливают полноценное спонтанное дыхание и принимают альтернативные решения.

Визуальный диагностический тест Cormack-Lehane должен отмечаться в каждом протоколе течения анестезии, а при наличии 3 или 4 степени трудности, врач анестезиолог-реаниматолог обязан информировать оперированного пациента в послеоперационном периоде. При выписке пациента целесообразно отмечать в медицинских документах степень трудности интубации в соответствии с диагностическим тестом Cormack-Lehane для профилактики каких-либо осложнений в будущем при повторных операциях.

Для успешной интубации и обеспечения проходимости дыхательных путей в каждом отделении анестезиологии и операционном блоке должен быть стандартное оборудование, перечень которого приводится ниже [2].

Перечень оборудования для интубации и обеспечения проходимости дыхательных путей

1. Ларингоскоп с набором клинков (в том числе фиброоптический)
2. Набор эндотрахеальных трубок (№№ 6-9)
3. Проводники (жесткие, полужесткие, монолитные или полые)
4. Зажим типа Корнцанга
5. Ларингеальная маска (ЛМ)
6. Пищеводно-трахеальная трубка (комбитрубка)
7. Воздуховоды (ротовые, носовые)
8. Набор для крикотиреостомии
9. Катетер на игле для пункционной коникотомии
10. Газонесущий шланг для подачи O₂ и проведения инъекционной ИВЛ
11. Оборудование для ретроградной интубации
12. Набор для открытой трахеостомии

Предложенный перечень оборудования был одобрен и принят на совещании главных специалистов субъектов Российской Федерации (2010 г.). В задачу данной статьи не входит характеристика каждого вида оборудования в этом перечне. Каждый из указанных наименований способствует обеспечению проходимости дыхательных путей, поддержанию адекватного газообмена, что является первейшей обязанностью врача-специалиста.

При нарушении вентиляции легких обычным масочным способом следует использовать воздуховоды, комбитрубку, ларингеальную маску. При угрожающей асфиксии показаны оперативные вмешательства: пункционная коникотомия, крикотиреостомия, трахеостомия.



Рис.3. Оценка ларингоскопической картины (диагностический тест Cormack-Lehane)

Расширение арсенала средств для обеспечения проходимости дыхательных путей является важнейшим условием обеспечения безопасности при трудной интубации. Важно, чтобы врач анестезиолог-реаниматолог всегда имел профилактическую направленность, принимал алгоритм правильных решений в критической ситуации, мог использовать оборудование по назначению и не допускать тяжелых осложнений в период индукции в анестезию.

В этой связи следует придерживаться стандартного алгоритма действия врача во всех случаях, связанных с трудной интубацией.

Алгоритм действия врача анестезиолога-реаниматолога

При непредсказуемой трудной интубации в плановой хирургии каждый врач анестезиолог-реаниматолог должен соблюдать выполнение следующего алгоритма действий:

1. Выполнить не более 2-3-х попыток к интубации в пределах действия одной дозы миорелаксанта деполяризующей группы. При неудаче между попытками проводить надежную легочную вентиляцию и сохранять нормальную оксигенацию и газообмен. В период действия одной дозы миорелаксанта можно передать 3-ю попытку старшему и более опытному врачу, объяснив ему причину трудной интубации.

2. При неудачных 2-3-х попытках проводить масочную вентиляцию, обеспечить достаточную оксигенацию, пробудить больного, восстановить сознание и адекватное самостоятельное дыхание пациента, необходимо проанализировать причины трудной интубации и принять обоснованное решение: или отменить плановую операцию или пригласить врача-эндоскописта и провести интубацию с помощью фиброскопической техники.

3. В случае согласия больного на продолжение операции, ему под местной анестезией (5% р-р лидокаина) выполняют интубацию с помощью фибробронхоскопа, проводят спокойную индукцию в общую анестезию, переводят на ИВЛ и разрешают проведение оперативного вмешательства под общей эндотрахеальной анестезией.

4. После окончания оперативного вмешательства экстубация данного пациента возможна лишь при условии полного и надежного восстановления мышечного тонуса, сознания и адекватного дыхания. При необходимости в продленной ИВЛ пациент с интубационной

трубкой переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При непрогнозируемой трудной интубации в экстренной хирургии алгоритм действия врача анестезиолога-реаниматолога сохраняется аналогичным:

1. Выполняется 2-3 попытки в пределах действия 1 дозы миорелаксанта с применением приема Селика. При неудаче следует пробудить больного, восстановить сознание и самостоятельное дыхание в полном объеме.

2. Вызвать на помощь врача-эндоскописта и выполнить интубацию под местной анестезией с помощью бронхоскопа с последующим переходом на эндотрахеальный вариант общей анестезии.

3. При неудаче интубации или отсутствии эндоскопической службы провести альтернативные варианты проводниковой, внутривенной анестезии или ингаляционной анестезии с использованием ларингеальной маски, как меры надежного обеспечения проходимости дыхательных путей и сохранения спонтанного дыхания.

4. При необходимости проведения эндотрахеального наркоза в связи с операцией в грудной клетке в условиях пневмоторакса, можно использовать эндотрахеальную трубку № 6-7 и провести ее через тубус ларингеальной маски в трахею.

5. При неудаче всех попыток и абсолютных показаниях к эндотрахеальному наркозу показано наложение превентивной трахеостомии и проведение наркоза через трахеостомическую трубку [2, 3].

Приведенные алгоритмы действия врача при трудной интубации просты и реальны.

Нарушение алгоритма действия и поведения врача в условиях крайнего эмоционального напряжения, связанного с безуспешными попытками интубации, нарастающей гипоксии, настойчивым желанием и упорством интубировать, к сожалению, часто переходит грань здравого смысла, приводит к фатальным исходам и юридическим последствиям.

При неудачных попытках интубации в плановой или неотложной хирургии и угрожающих признаках нарушения газообмена и неэффективности масочной вентиляции следует предпринять максимальное разгибание головы и шеи, выдвинуть нижнюю челюсть и вытянуть язык. Этим маневром обеспечивается деблока-

да верхних дыхательных путей и обеспечивает восстановление нарушенного дыхания пациента. При этом для более надежного обеспечения проходимости дыхательных путей на уровне ротоглотки применяют воздуховоды оро- или назофарингеальный, через которые легко проводить вспомогательную вентиляцию легких. Этим же целям служат и другие, «более дефицитные», воздуховоды – «ларингеальная маска» или «комбитрубка», если они находятся в наличии на данном рабочем месте.

Однако, научно-технический прогресс в области эндоскопической техники не обошел стороной и анестезиолого-реанимационную службу, что послужило началом производства и обеспечения специальными фиброоптическими изделиями в виде фиброскопа Bonfids (рис. 4). Он должен входить в стратегический анестезиологический набор при всех случаях прогнозируемой трудной интубации. Фиброскоп Bonfids должен быть в руках анестезиологов в каждом ОАРИТ! Это автоматически избавит лечебное учреждение от непредвиденных случаев тяжелых осложнений при трудной или невозможной интубации, когда на вызов специалистов-эндоскопической службы и совместные дискуссии с ними тратится дорогое время.



Рис. 4. Фиброскоп Bonfids.

При отсутствии или неэффективности вышеперечисленных мер обеспечения проходимости дыхательных путей в условиях трудной или безуспешной интубации, при угрожающих признаках гипоксии, показаны пункция щитовидно-перстневидной мембраны (игла Дюфо, игла Туохи) и проведение инсуффляции O_2 в трахею. Перед этим выполняется отмеченный выше «тройной маневр» обеспечения проходимости дыхательных путей или вводится ларингоскоп и освобождается голосовая щель от «нависания» мягких тканей. В период инсуффляции O_2 под давлением (до 2 атм) от кислород-

ной подводки струя O_2 через тонкую иглу, введенную в трахею, обеспечивает эффект Вентури (всасывания окружающего воздуха через приоткрытую гортань) и полностью исключает баротравму легких. Периодическое перекрытие струи O_2 обеспечивает проведение струйной инъекционной вентиляции легких и способствует быстрому восстановлению нарушенного газообмена. Для проведения этой спасительной манипуляции в каждой операционной должно быть нехитрое оборудование: «игла на катетере» (рис. 5) и соединительные трубки к источнику O_2 .



Рис. 5. «Игла на катетере»

В случаях невозможной интубации в практике неотложной помощи врачей анестезиологов-реаниматологов, а также в условиях СМП, МЧС, выездных реанимационных бригад, одним из самых быстрых и эффективных методов нормализации дыхания является крикотиреостомия с помощью готовых фирменных наборов (рис. 6). Техника ее проста. После рассечения кожи производится пункция щитовидно-перстневидной мембраны, через иглу проводится проводник (леска). На леску нанизывается дилататор с канюлей и проводится в трахею. При этом дилататор извлекается, а канюля



Рис. 6. Техника крикотиреостомии

остается в трахее для ингаляции O₂ или проведения инъекционной вентиляции легких. Эта спасительная манипуляция выполняется в опытных руках 1-2 мин.

Таким образом, чрезкожная крикотиреоидостомия с ингаляцией O₂ и проведение инъекционной ИВЛ является спасительной манипуляцией в случаях трудной или невозможной интубации трахеи и угрожающей гипоксии. Готовый набор для крикотиреоидостомии должен быть в каждой операционной плановой или экстренной хирургии. Таково было решение одного из совещаний главных анестезиологов-реаниматологов по линии МЗ и СР РФ (2005 г.).

Выводы:

1.Случаи трудной интубации являются результатом недостаточного осмотра пациента, неполным сбором анамнеза, недооценки прогностических признаков трудной интубации, а также отсутствия оборудования и профессиональных навыков.

2.Необходимо внести в протокол предопе-

рационного осмотра «Шкалу оценки трудности интубации» (ШОТИ), а диагностический тест Cormack-Lehane внести в протокол анестезии для последующего учета случаев трудной интубации, их анализа и принятия соответствующих организационных выводов, обеспечивающих снижение числа осложнений начального периода анестезии.

3. Необходимо строго исполнять алгоритмы действий врача анестезиолога-реаниматолога при трудной интубации, рекомендованные на совещании главных специалистов субъектов федерации (2005) и отмеченных в методических указаниях МЗ и СР РФ от 2006 г.

4. Необходимо шире осваивать и внедрять фиброскопическую технику при трудной интубации самими сотрудниками отделения анестезиологии-реанимации.

5. Обеспечение отделения анестезиологии-реанимации фирменными наборами типа «Катетер на игле» или «Набор для крикотиреоидостомии» будет способствовать исключению случаев тяжелых осложнений при трудной или невозможной интубации.

Литература:

1. Буров Н.Е., Волков О.И. Тактика и техника врача-анестезиолога при трудной интубации.// Клин анестезиол и реаниматол. 2004, т.1, №2, С. 68-74.

2. Буров Н.Е. Протокол обеспечения проходимости дыхательных путей. (Обзор литературы и материалов совещания Главн. анестезиологов МЗСР РФ.2005)//Клин анестезиол и реаниматол. 2005, т.2., №3., С. 2-12.

3. Молчанов И.В., Заболотских И.Б., Магомедов М.А. Трудный дыхательный путь с позиции анестезиолога-реаниматолога// Пособие для врачей П. ИнтелТек. 2006.

4. Cormack RS, Lehane J, Difficult intubation in obstetrics. Anaesthesia 1984; 39: 1105-1111.

5.Mallampati S.R. Clinical signs to predict difficult

tracheal intubation (hypothesis).//Can Anaesth Soc J 1983.30.316-317.

6. Patil VU, Stehling LC, Zaunders HL. Fiberoptic Endoscopy in Anesthesia. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1983.

7. Samsoon GLT, Young JRB. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anaesthesia 1987; 42: 487-490.

8. Savva D. Prediction of difficult trachea intubation. Brit Journal of Anaesth 1994; 73: 149-153.

9. Shanther TR. Retrograde intubation using the subcricoid region. Brit Journal of Anaesth 1992; 68: 109-112.

10. Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P. Predicting difficult intubation. Brit Journal of Anaesth 1988; 61: 211-216.

Информация об авторах:

Молчанов Игорь Владимирович – зав.кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО, Гл.анестезиолог-реаниматолог МЗСР РФ д.м.н., проф. E-mail: igormol46@mail.ru

Буров Николай Евгеньевич – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО, д.м.н.

Пулина Наталья Николаевна – доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО РМАПО, к.м.н.

Черкавский Олег Николаевич – зав. отделением анестезиологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЕ НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.Б.Кербиков¹, А.В. Аверьянов¹, Е.Н. Борская², Т.В. Крутова¹

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва

²Клиническая больница №86 ФМБА России, Москва

Обзор посвящен клиническому применению кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ). Рассматриваются основные режимы и методики проведения КПНТ, наиболее значимые протоколы исследования. Разобраны важнейшие показатели, оцениваемые в процессе проведения КПНТ, показано их физиологическое значение и изменения при различных заболеваниях. Приведены клинические показания к проведению КПНТ, рассмотрено применение нагрузочного тестирования при сердечной недостаточности, у пациентов страдающих одышкой, заболеваниями легких. Продемонстрировано использование КПНТ при реабилитации (после перенесенного инсульта). Уделено место новым направлениям применения КПНТ, таким как врожденные пороки, оценка состояния пациентов, направляемых на оперативное вмешательство, связанное с частичной резекцией легкого и ряду других.

Ключевые слова: кардиопульмональное тестирование, велоэргометр, тредмил, сердечная недостаточность, одышка неясного происхождения

CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING IN CLINICAL PRACTICE

Kerbikov O, Averyanov A., Borskaya E., Krutova T.

The review is dedicated to the use of the cardiopulmonary exercise testing (CPET) in clinical practice. Main modes of CPET, most popular protocols and testing methods are discussed in details. Ample space is dedicated to main parameters measuring during CPET, their physiological values and changes in different pathological states. Main indications for CPET are presented and special attention is given to the use of CPET in chronic heart failure, apnea, lung diseases, skeletal muscle fiber and mitochondrial myopathy, rehabilitation. Emerging applications of CPET like congenital heart disease, pulmonary resection and several other are also discussed.

Key words: cardiopulmonary exercise testing (CPET), cycle ergometer, treadmill, heart failure, unexplained dyspnea

Нагрузочное тестирование с дополнительным измерением параметров газообмена является надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Однако их широкое использование в клинической практике ограничивается целым рядом факторов: сложностью самих систем, требующих от врача глубоких знаний, ограниченностью курсов обучения таких специалистов и недостатком понимания значимости кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) клиницистом [1].

Современные системы КПНТ позволяют анализировать газообмен в состоянии покоя, во время нагрузки и в период восстановления и измеряют следующие основные показатели в течение каждого дыхательного цикла: потребление кислорода (VO_2), выдыхаемый углекислый газ (VCO_2) и вентиляционные параметры. Объединение этих данных с электрокардиографическими параметрами, частотой сердечных сокращений, результатами эхо-кардиографии и уровнем артериального давления дает много ценной диагностической информации, интерпретация которой помогает в лечении сложных сердечно-сосудистых и легочных заболеваний.

Введение

Физиология газообмена в норме и патологии.

Способность к выполнению физической нагрузки напрямую связана с возможностью сердечно-сосудистой системы (ССС) снабжать ткани кислородом и возможностью системы дыхания освобождаться от углекислого газа. Газообмен может быть условно разбит на три основных составляющих [2].

1. Легочная вентиляция. Движение воздуха в легкие и из легких.

2. Легочная диффузия. Обмен O_2 и CO_2 между легкими и кровью.

3. Капиллярный газообмен или обмен CO_2 между кровью в капиллярах и тканями.

Первые два процесса называются внешним дыханием, потому что они включают в себя перемещение газов из окружающего воздуха в кровь и обратно. Третий процесс называется внутренним дыханием, потому что он отражает газообмен между тканями организма и кровью (рис 1).

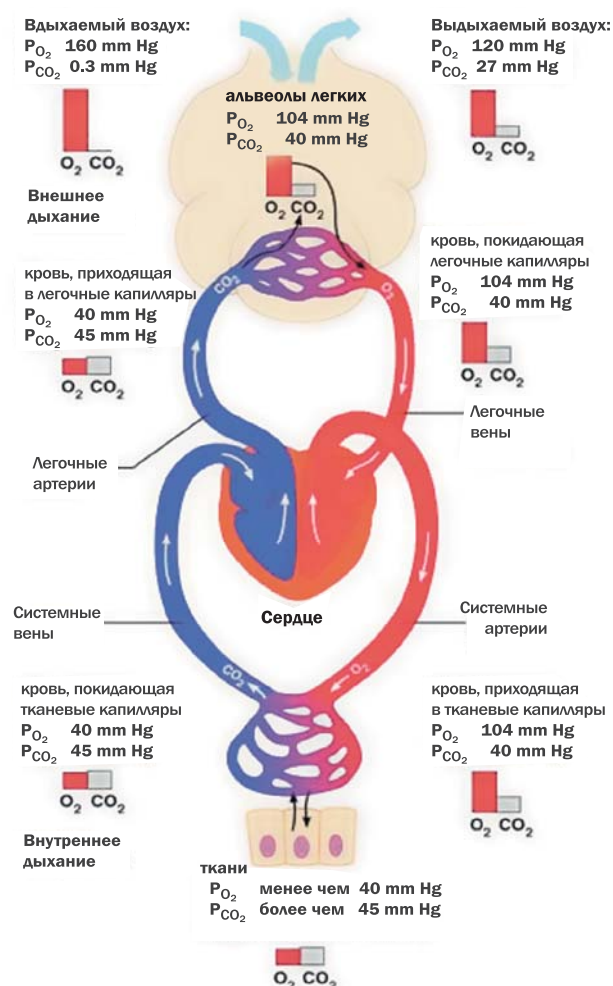


Рис 1. Схематическое изображение внешнего и внутреннего дыхания

Внешнее и внутреннее дыхание связано между собой системой кровообращения, которая обеспечивает транспорт O_2 и CO_2 форменными элементами крови [3].

Увеличение потребления кислорода работающими мышцами приводит к увеличению сердечного выброса ($ЧСС \times$ ударный объем), который может увеличиваться в шесть раз [1]. Параллельно с этим происходит перераспределение крови от неактивных тканей (селезенка, почки) к скелетным мышцам, что также способствует улучшению доставки кислорода. Одновременно усиливается приток крови к легким, благодаря увеличению сердечного выброса и вазодилатации легочных сосудов. Дополнительным механизмом является увеличение экстракции кислорода из крови работающими мышцами, что ведет к повышению артерио-венозной разницы по кислороду [2].

В норме минутная вентиляция (VE) увеличивается пропорционально физической нагрузке. Важно понимать, что во время дыхания только часть вдыхаемого воздуха достигает альвеол, где собственно и происходит газообмен. Другая часть остается в дыхательных путях, не участвующих в газообмене (так называемое мертвое пространство – VD). Во время нагрузки происходит расширение дыхательных путей, что приводит к соответствующему увеличению объема VD, однако одновременное увеличение дыхательного объема поддерживает адекватную альвеолярную вентиляцию и газообмен. Вся совокупность этих процессов называется нормальным вентиляционно-перфузионным соответствием [2]. Увеличение вентиляции во время нагрузки должно сопровождаться усилением потока крови и пропорциональным увеличением сердечного выброса, который должен соответствовать повышенной вентиляции.

Различные заболевания приводят к нарушению данных соотношений. Например, при рестриктивной патологии легких толерантность к нагрузке ограничивается вследствие уменьшения объема здоровой ткани легких, в которой собственно и происходит газообмен. Одним из важнейших признаков сердечной недостаточности является недостаточное увеличение сердечного выброса в ответ на нагрузку. Это приводит к несоответствию вентиляции и перфузии, и к непропорциональному росту вентиляции для компенсации метаболических потребностей в условиях неадекватной перфузии.

Степень непропорционального увеличения вентиляции во время выполнения нагрузки напрямую связана с тяжестью заболевания и является одним из важных прогностических факторов. Ценность КПНТ заключается в том, что дополнительная нагрузка, создающаяся во время исследования, на механизмы, отвечающие за внешнее и внутреннее дыхание, позволяет выявить нарушения, которые незаметны в состоянии покоя, а также дает возможность оценить способность организма переносить физическую нагрузку и позволяет выявить причину нарушения толерантности к физической нагрузке, даже при отсутствии клинических симптомов [1].

Оборудование и методология

КПНТ проводится в двух основных режимах: на беговой дорожке (тредмил) и велоэргометре. Беговая дорожка позволяет осуществлять постоянно нарастающую нагрузку через комбинацию увеличения скорости и степени увеличения угла наклона поверхности [4]. Протоколы с постепенным увеличением нагрузки (Брюс, Балке, Наугтон) являются очень популярным и подбираются в каждом конкретном случае в зависимости от тяжести состояния пациента [4-8]. Как правило, увеличение нагрузки происходит постепенно в интервалах от 6 до 60 секунд [9]. Выбор протокола должен быть индивидуализирован и, в большинстве случаев, ориентирован таким образом, чтобы продолжительность исследования составляла от 8 до 12 минут до появления симптомов физической слабости, не позволяющих продолжать дальнейшее тестирование [10]. При продолжительности исследования меньше 6 минут нелинейная зависимость между $\dot{V}O_2$ и уровнем нагрузки может получаться даже при использовании протоколов с умеренным ее увеличением. С другой стороны, если заданная продолжительность исследования превышает 12 мин, пациенты могут прекратить тестирование из-за развития симптомов мышечной слабости раньше, чем достигнуты необходимые конечные точки [10]. Кроме этого широко применяются протоколы со стабильной нагрузкой [11].

Наиболее низкая скорость беговой дорожки (1-1,2 км/ч) может использоваться как базовый уровень для нагрузочного тестирования [12]. Протоколы с постоянной нагрузкой приобретают все большую популярность из-за удобства мониторинга оценки на терапевтические

вмешательства, включая реакцию сердечно-сосудистой системы на бронходилататоры и другие препараты и применение различных медицинских устройств. Подобные протоколы также полезны для анализа динамической гипервентиляции и кинетики газообмена [11, 13].

Тестирование на тредмиле имеет несколько преимуществ над велоэргометрией. Для большинства людей беговая дорожка является более привычной формой упражнений. Ходьба и бег требует вовлечения большего числа мышц, что приводит к большей нагрузке на все системы органов, через которые опосредуется ответ на упражнения. Вследствие этого максимальное потребление кислорода на 5-10% выше на беговой дорожке, по сравнению с велоэргометром [14]. Это особенно важно для спортсменов, для которых определение максимального $\dot{V}O_2$ является исключительно важным [15]. Если результаты КПНТ используются в качестве основания для установления необходимого уровня физической нагрузки для пациентов, то при повторных исследованиях важно использовать тот же самый режим, что и первоначально. Основной недостаток беговой дорожки заключается в трудности точного подсчета внешней нагрузки человека во время выполнения упражнений, в частности в связи с влиянием массы тела [16].

Велоэргометр предпочтительней у пациентов с нарушением походки или равновесия, а также при ожирении, ортопедических нарушениях и при одновременном эхокардиографическом исследовании. Велоэргометр требует меньше пространства для проведения исследования, его себестоимость ниже и при его использовании наблюдается меньшее количество артефактов при записи ЭКГ. Современные велоэргометры с электронной системой тормозов могут обеспечить одинаковый уровень физической нагрузки при различной скорости кручения педалей [17]. Сравнительная характеристика велоэргометра и беговой дорожки приведена в таблице 1. Помимо этого используется ручная эргометрия для оценки функциональных возможностей у спортсменов-параолимпийцев на кресле-каталке и у пациентов с нарушением функций нижних конечностей. Однако у большинства людей из-за меньшей мышечной массы в верхних конечностях невозможно достичь сопоставимых результатов с таковыми, регистрируемыми при использовании КПНТ на нижних конечностях [18].

Таблица 1

**Достоинства и недостатки велоэргометра и тредмила на основании данных [19, 20]
с модификацией**

Параметры	Велоэргометр	Тредмил
VO ₂ макс	Значения ниже	Значения выше
Измерение рабочей нагрузки	Более точное	Оценочное
Шум и артефакты	Меньше	Больше
Влияние избыточного веса	Меньше	Больше
Безопасность	Больше	Меньше
Рекомендовано	Для пациентов с нарушением походки, с постинсультной реабилитацией	Для спортсменов, для пациентов с нарушением толерантности к нагрузке

Основные параметры и их характеристика

1. Потребление кислорода (VO₂) – количество кислорода, потребляемого телом каждую минуту. Оно рассчитывается по минутной вентиляции и показателям концентрации кислорода на вдохе и выдохе и стандартизируется по температуре тела (37°C), температуре окружающей среды (0°C), барометрическому давлению (101,3 кПа) в условиях нулевой влажности [19]. В норме VO₂ увеличивается практически линейно при увеличении внешней нагрузки [14]. Уровень внешней нагрузки точно измеряется на велоэргометре, но он может быть лишь приблизительно оценен при использовании беговой дорожки. Кривая VO₂ – внешняя нагрузка – отражает эффективность метаболизма и преобразования потенциальной химической энергии в механическую работу и, таким образом, с ее помощью можно оценить общую механическую эффективность мышечно-скелетной системы [20].

2. Максимальное потребление кислорода (VO₂ max). Данный параметр определяет границы возможностей сердечно-легочной системы при пиковой нагрузке. Определяется уравнением Фика, как результат сердечного выброса и артерио-венозной разницы по кислороду:

$$VO_{2\text{ max}} = (ЧСС \times \text{ударный объем}) \times SatO_2,$$
где Sat – сатурация кислорода

Измеряется в литрах кислорода в минуту, но обычно выражается в мл кислорода на 1 кг массы тела в минуту [1].

Измерение VO₂ max подразумевает, что достигнут максимальный физиологический предел для данного конкретного индивидуума (также называемый максимальным аэробным

пределом). Истинная VO₂ max обычно определяется как плато в графике VO₂ между двумя финальными уровнями нагрузки и требует достижения и поддержания максимального усилия в течение определенного времени. Это определение является субъективным. VO₂ max редко наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями и в связи с этим для описания нагрузочной возможности в клинике чаще используется пиковая VO₂ [21]. VO₂ max чаще всего применяется у спортсменов, у которых достижение максимального физиологического ответа является наиболее вероятным. Значения VO₂ max может увеличиваться в 15 раз от 3,5 мл/мин/кг в состоянии покоя до максимальных величин, составляющих 30-50 мл/мин/кг. У спортсменов значение данного показателя может возрастать в 20 раз (до 80 мл/мин/кг) [19].

3. Продукция углекислого газа (VCO₂) – это количество CO₂, вырабатываемое организмом каждую минуту. Показатель рассчитывается, исходя из концентрации углекислого газа на вдохе и выдохе [19]. При непродолжительной нагрузке основным источником энергии является гликоген и взаимосвязь между потреблением кислорода и продукцией углекислого газа практически эквивалентна. При прогрессивном увеличении нагрузки VCO₂ увеличивается в той же мере, что и VO₂ и соотношение VCO₂-VO₂ остается немногим меньше единицы. При достижении анаэробного предела обычно наблюдается резкое изменение угла наклона кривой VCO₂-VO₂, однако зависимость все равно имеет линейный характер [22]. Более крутой угол наклона кривой означает

большую выработку углекислого газа по сравнению с потреблением O_2 при включении анаэробных механизмов. Избыточное количество V_{CO_2} в выдыхаемом воздухе также может быть результатом «вымывания» CO_2 из организма из-за гипервентиляции [19].

4. Отношение V_{CO_2} к V_{O_2} (V_{CO_2}/V_{O_2}) называется соотношением газообмена или RER – respiratory exchange ratio.

Значение коэффициента RER больше 1 может быть вызвано увеличением выработки CO_2 из молочной кислоты или избыточной продукцией CO_2 вследствие гипервентиляции (значительное количество CO_2 содержится в крови, так как растворимость CO_2 в жидкости в 20 раз больше, чем O_2 и гипервентиляция способствует увеличению концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе за счет уменьшения его содержания в крови). Пиковое значение RER является надежным и точным маркером усилий конкретного индивидуума. $RER \geq 1,10$ обычно расценивается как показатель очень значительных усилий во время КПНК, но не является показанием к прекращению исследования. Значение RER менее 1,00 при прекращении исследования по просьбе пациента при отсутствии электрокардиографических и гемодинамических нарушений указывает на субмаксимальный уровень сердечно-сосудистой нагрузки. Такая картина обычно наблюдается у больных с легочными заболеваниями, ограничивающими физическую нагрузку. Оценка пиковой RER имеет большое значение при оценке терапевтических вмешательств, когда задачей является одинаковый уровень усилий пациента при серии последовательных тестов. Значительные изменения способности к нагрузке во время повторного исследования при сопоставимых значениях пиковой RER является серьезным основанием утверждать, что полученные изменения вторичны по отношению к терапевтическому вмешательству, если тестирование проводилось в тех же условиях с применением одинаковых протоколов. Большинство людей достигает дыхательного предела при значениях $RER \geq 1$, однако в некоторых случаях дыхательный предел может наблюдаться и при значениях $RER < 1$ [1, 19].

5. Минутная вентиляция (VE) – это объем воздуха, который пациент выдыхает каждую минуту, выраженный в литрах в минуту, при стандартных условиях по температуре тела ($37^\circ C$), температуре окружающей среды ($0^\circ C$),

барометрическому давлению (101,3 кПа) и отсутствию влажности.

6. Анаэробный предел (анаэробный порог). Также он называется лактатным или дыхательным пределом. Рассматривается как момент, с которого начинается развитие метаболического ацидоза, вызванного в основном увеличением концентрации лактата в артериальной крови во время упражнений [1].

Дыхательный предел – это момент, в который VE начинает расти экспоненциально относительно V_{O_2} . Считается, что этот дыхательный предел отражает анаэробный предел, при достижении которого начинается быстрое увеличение лактата в артериальной крови. Концепция анаэробного предела основывается на том, что при достижении определенного уровня нагрузки снабжение кислородом тканей не соответствует потребностям в кислороде. Это несоответствие увеличивает зависимость от анаэробного гликолиза для обеспечения потребности в энергии, что и приводит к увеличению концентрации лактата. Увеличение минутной вентиляции необходимо для удаления избытков CO_2 , как результат превращения молочной кислоты в лактат [23]. Тем не менее, до сих пор, несмотря на многочисленные исследования, существуют определенные противоречия в трактовке физиологических механизмов, отвечающих за увеличение концентрации лактата в крови и мышцах при достижении анаэробного предела. Мышечные волокна отличаются по соотношению оксидативных и гликолитических ферментов, т. е. по преобладанию аэробного или анаэробного механизмов. При низкой и умеренной нагрузке в работу преимущественно вовлекаются волокна, которые являются оксидативными, но по мере увеличения нагрузки происходит постепенное включение волокон, с преобладанием гликолитического механизма, что в итоге увеличивает продукцию лактата [24]. Таким образом, трудно однозначно утверждать, в какой мере относительный дефицит снабжения кислородом ответственен за это увеличение [25]. Возможно высказать предположение, что оба процесса, т.е. вовлечение мышечных волокон с преимущественно анаэробным гликолизом, а также увеличение анаэробного гликолиза вследствие дефицита кислорода по отношению к потребности способствуют увеличению выработки лактата.

Относительный вклад различных источников молочной кислоты может варьироваться при

различных заболеваниях. Например, при сердечной недостаточности важнейшим фактором является уменьшенная способность снабжению кислорода, таким образом, при увеличении нагрузки прирост концентрации лактата происходит раньше, чем у здоровых людей [26].

Существует несколько методов определения дыхательного предела, наиболее распространенными из которых являются следующие: изменение угла наклона на графике $V_{CO_2} - V_{O_2}$; точка, в которой системное увеличение вентиляционного эквивалента по кислороду ($VE - V_{O_2}$) происходит без увеличения вентиляционного эквивалента по вентиляционному CO_2 ; точка, в которой систематическое увеличение кислорода на вдохе происходит без снижения давления углекислого газа (рис 2). Оценка дыхательного

предела всеми тремя методами приводит к хорошей аппроксимации анаэробного предела [27], оцениваемого с помощью концентрации лактата в крови. Дыхательный предел измеряют в абсолютных значениях (мл/кг/мин). В норме анаэробный предел достигается приблизительно в 50-60% от $V_{O_{2\max}}$ у здоровых нетренированных людей и обычно процент увеличивается у спортсменов [28]. Значения дыхательного предела отличаются высокой надежностью при повторных исследованиях [29].

2. Оценка легочной функции. Исследование легочной механики, выполненное до нагрузочного тестирования дает основание для анализа нормальности паттернов дыхания и позволяет оценить вероятность того, что именно нарушения функции легких ограничивают толерант-

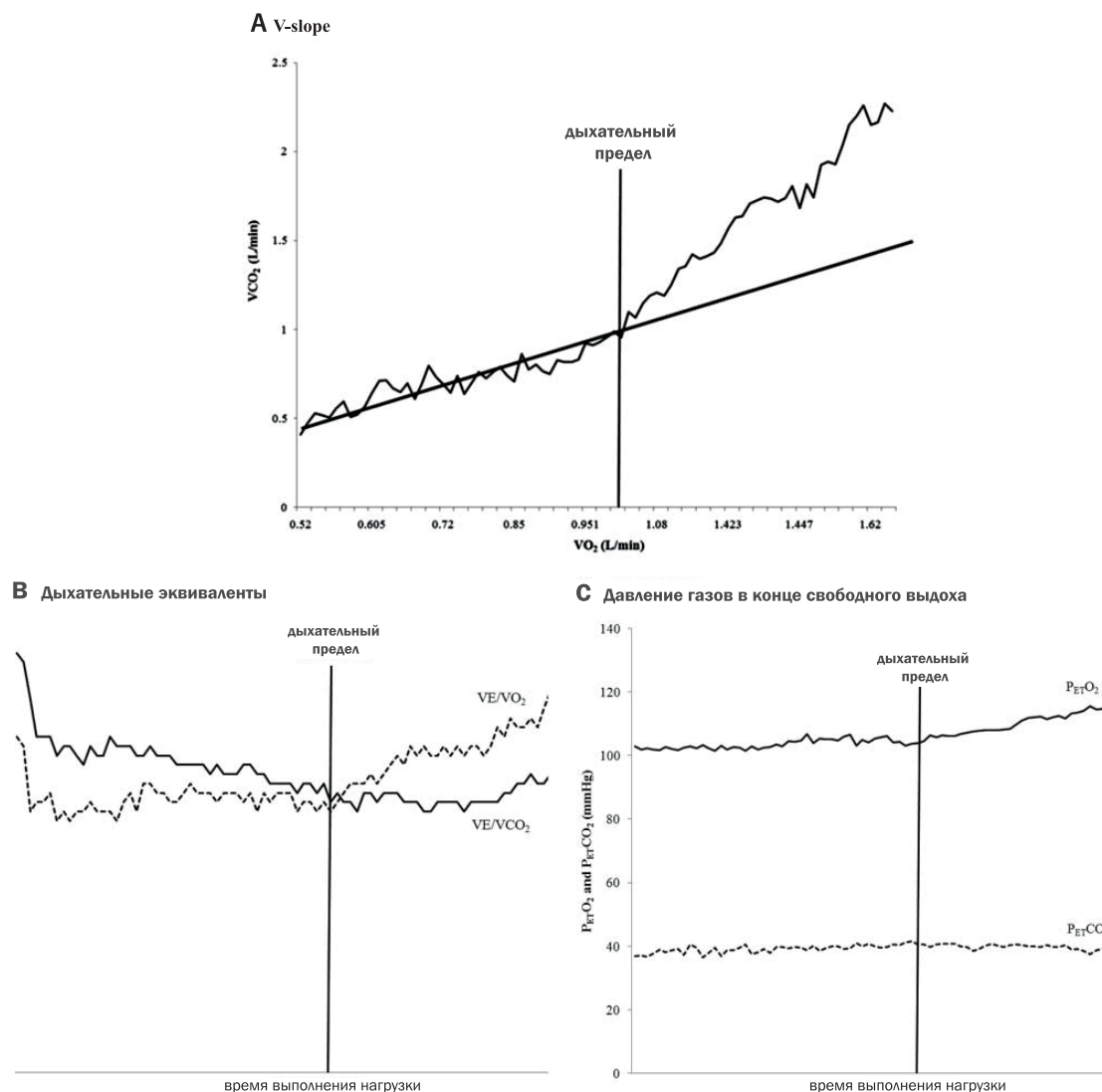


Рис. 2. Различные методы определения дыхательного предела

ность к нагрузке. Обычная спирометрия, выполненная перед нагрузочным тестированием, измеряет жизненную емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, а также максимальную вентиляцию легких [30]. Резерв дыхания при выполнении упражнения является индикатором того, насколько близко легочная вентиляция приближается к максимальной вентиляции легких и обычно вычисляется как $1 - (\text{пиковая вентиляция} / \text{максимальная вентиляция легких})$

В норме этот показатель у здоровых лиц превышает 0,2. Спортсмены с высоким сердечно-сосудистым резервом могут использовать значительно большую часть функциональной возможности легких и при выполнении физической нагрузки их легочная вентиляция приближается к максимальным значениям, что отражается в низком или нулевом резерве дыхания [1].

КПНТ оказывается полезным при широком спектре различных клинических состояний. Его результаты играют роль на всех стадиях ведения

пациента, начиная от постановки диагноза, оценки тяжести состояния, прогноза и заканчивая результатами лечения.

Показания и применение КПНТ в клинической практике сведены в таблицу 2, на основании адаптации данных [1, 12, 19, 30].

Сердечная недостаточность (СН). Уменьшенная толерантность к физической нагрузке является одним из важных симптомов СН. В ее развитие вносит вклад множество различных факторов, включающих недостаточность снабжения кислородом из-за нарушения систолической и диастолической функции, неадекватного распределения кровотока в периферической циркуляции, снижение ответа на действие нагрузки со стороны легочного сосудистого русла, нарушения скелетных мышц, включая детренированность и патологические изменения параметров вентиляции при воздействии нагрузки. Действие всех вышеуказанных факторов ведет к снижению пиковой VO_2 у больных СН. Данный параметр является наиболее объектив-

Таблица 2

Показания и применение КПНТ в клинической практике

Показания	Комментарии	
1. Оценка переносимости физической нагрузки:	Определение функциональных нарушений (пиковая VO_2)	
	Определение факторов, ограничивающих физическую нагрузку	
2. Оценка не диагностированной непереносимости физической нагрузки:	Оценка вклада сердечной и легочной этиологии	
	Симптомы, которые непропорциональны результатам исследования состояния сердечно-легочных систем в покое	
	Необъяснимая одышка (диспноэ) при нормальных результатах обычных кардиопульмональных исследований	Для пациентов с необъяснимой одышкой (диспноэ) КПНТ позволяет провести дифференциальную диагностику между сердечными и легочными причинами, митохондриальной миопатией, психологическими факторами
3. Оценка состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:	Функциональная оценка и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью (СН)	Степень ограничения физической нагрузки из-за СН. Класс 2а, уровень доказательности С.
	Отбор пациентов для трансплантации сердца	Класс 2а, степень доказательности В
	Мониторинг пациента при проведении упражнений во время реабилитации после перенесенных сердечных катастрофах или после инсульта	Определение уровня физической активности в комплексной реабилитации больных с СН. Диагностика ишемии миокарда, вызванной физической нагрузкой Класс 1, степень доказательности С.
	Аритмия	Влияние мерцательной аритмии на переносимость физической нагрузки

Таблица 2 (продолжение)

4. Оценка состояния пациента с легочными заболеваниями:	Оценка функциональных нарушений	Для оценки ограничений к упражнениям и возможных сопутствующих факторов, например скрытой ИБС.
	Хронические обструктивные легочные заболевания (ХОЛЗ)	Для определения степени гипоксемии и дальнейшего использования кислорода. Для оценки необходимости терапевтических вмешательств, когда недостаточно данных стандартного тестирования функции легких
	Легочная гипертензия	Оценка тяжести заболевания, дифференциация пациентов с ХОБЛ по наличию легочной гипертензии. Прогноз выживаемости при легочной гипертензии
5. Специальные клинические применения	Интерстициальные болезни легких	Определение скрытых/ранних нарушений газообмена общая оценка и мониторинг состояния легочного газообмена
	Определение терапевтического ответа на действие препаратов и воздействие медицинских приборов	
	Легочно-сосудистые заболевания и бронхоспазм, вызванный нагрузкой	Определение факторов, потенциально ограничивающих физическую нагрузку.
	Оценка физической нагрузки при легочной реабилитации	
	Оценка степени функциональных нарушений при различных вмешательствах	Предоперационная оценка состояния при операции по резекции части легкого. У пожилых пациентов, перед большими операциями на органах брюшной полости.
	Оценка пациентов с трансплантацией легких	Функциональное состояние пациентов после перенесенной операции.
	Оценка функции пейсмекеров (искусственных водителей ритма сердца)	Оценка работы пейсмекеров с автоматически меняющимся в зависимости от нагрузки ритмом.

ным критерием оценки переносимости физической нагрузки в этой группе пациентов. Определение дыхательного предела может показать, насколько близко пациент подошел к достижению своего максимально возможного усилия. Однако дыхательный предел возможно определить далеко не у всех пациентов с СН [31].

Предсказательная значимость пиковой $\dot{V}O_2$ у больных СН была продемонстрирована в целом ряде работ. В проспективном исследовании, в которое было включено 114 амбулаторных пациентов с СН значение пиковой $\dot{V}O_2$ менее 14 мл/кг/мин использовалось как критерий для принятия решения о трансплантации сердца [32]. Выживаемость в течение года у пациентов с $\dot{V}O_2$ больше 14 мл/кг/мин составила 94%, в то время как у пациентов со сниженной $\dot{V}O_2$ и тяжелыми сопутствующими заболеваниями она равнялась только 67%. Больные, при-

нятые на трансплантацию сердца со значением пиковой $\dot{V}O_2$ менее 14 мл/кг/мин имели выживаемость 70%. Однако необходимо отметить, что данный подход имеет определенные ограничения, связанные с тем, что на величину пиковой $\dot{V}O_2$ влияют факторы, не связанные с сердцем (мышечная масса, детренированность, возраст, пол, ожирение). Для решения этой проблемы предложена нормализация пиковой $\dot{V}O_2$ по этим факторам, однако результаты применения такого подхода остаются противоречивыми [33,34].

Интересные результаты были получены в исследовании Elmariah с соавт., посвященном оценке гендерных различий пациентов с выраженной СН. Согласно их данным, величина пиковой $\dot{V}O_2$ у женщин значительно меньше, чем у мужчин (14.0 ± 4.9 мл/кг/мин vs 16.6 ± 7.1 мл/кг/мин для женщин и мужчин соответ-

ственно). Обе группы были сопоставимы по возрасту и клиническим характеристикам заболевания, однако выживаемость женщин (без трансплантации) оказывается выше (94% vs 81%, $p < 0,0001$ для женщин и мужчин соответственно). Эти данные говорят о том, что необходим пересмотр существующей практики наличия единых критериев направления пациентов на трансплантацию сердца [35].

Предсказательная возможность пикового $\dot{V}O_2$ в настоящее время сохраняет свою актуальность даже при применении бета-блокаторов (которые увеличивают на долгосрочную выживаемость, не влияя на пиковое $\dot{V}O_2$) [36].

Другим параметром, имеющим существенную предсказательную значимость в данной группе больных, является соотношение минутной вентиляции (VE) к $\dot{V}CO_2$ [37]. В ряде работ устанавливается пороговая величина этого отношения, равная 34. Если $VE/\dot{V}CO_2$ превышает пороговое значение, то вероятность неблагоприятного исхода у таких больных достоверно увеличивается. Результаты двух проведенных исследований показали, что риск смертности прогрессивно увеличивается с увеличением $VE/\dot{V}CO_2$ от нормальных значений (меньше 30) до 40 и более [37, 38].

В целом, на основании всех имеющихся данных, пациенты с СН со значением пиковой $\dot{V}O_2$ менее 10 мл/кг/мин и $VE/\dot{V}CO_2$ более 40 относятся к группе высокого риска и отличаются особенно неблагоприятным прогнозом [1].

В ряде работ показано, что дозированная физическая нагрузка у пациентов с СН в рамках их реабилитации приводит к повышению значения пиковой $\dot{V}O_2$ [39]. Важный вопрос, заключающийся в том, насколько изменение пиковой $\dot{V}O_2$ связано с улучшением прогноза у пациентов с систолической СН, рассматривался в рамках исследования "Heart-Failure-ACTION". Несмотря на все ограничения исследования (многие пациенты не выполняли предписанные физические упражнения, и конечные точки в снижении смертности и госпитализации от СН не были достигнуты) было продемонстрировано, что физическая тренировка приводит к значимому снижению смертности и госпитализации от СН [40].

Сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса

Пациенты с СН, связанной с диастолической дисфункцией имеют сходную степень нарушения аэробного предела, что и больные с

нарушением систолической функции. В то же время дыхательная эффективность, выраженная по кривой $\dot{V}e/\dot{V}CO_2$ у пациентов с СН и диастолической дисфункцией снижается еще в большей степени по сравнению с больными СН с систолическими нарушениями [41]. У больных с гипертрофической кардиомиопатией Арена с соавторами показал, что значение пиковой $\dot{V}O_2$ и $\dot{V}e/\dot{V}CO_2$ значимо коррелирует с параметрами легочной гемодинамики в покое [42]. Нарушенный ответ на нагрузку позволяет также выявить лиц с легочной гипертензией [42]. Начальные результаты исследования [43] показывают, что значение $\dot{V}e/\dot{V}CO_2$, ациляторное дыхание при нагрузке и пиковая $\dot{V}O_2$ могут быть значимыми предсказательными факторами неблагоприятных событий у больных с СН и нарушением диастолической функции. Однако, несмотря на все эти интересные результаты, требуются дополнительные исследования для того, чтобы уточнить клиническую значимость КПНТ у больных с нарушением диастолической функции.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Целый спектр разных ответов на нагрузку наблюдается у таких больных. Пациенты с ХОБЛ с умеренными и тяжелыми формами имеют обычно снижение толерантности к нагрузке и уменьшение пиковой $\dot{V}O_2$, в то время как у больных с легкой формой ХОБЛ пиковая $\dot{V}O_2$ приближается к нормальным значениям. Тем не менее, нарушение ответа на КПНТ наблюдались и у пациентов с легкой степенью ХОБЛ [44]. Один из важнейших признаков, характерный для многих пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ – снижение дыхательного резерва, сигнализирующего о значительном вкладе дыхательных факторов в ограничение физической нагрузки. Дыхательная стратегия, принятая больными с ХОБЛ во время проведения КПНТ включает учащение дыхания на фоне уменьшенного дыхательного объема [45].

Необъяснимая одышка

Одышка при выполнении физической нагрузки – жалоба, часто встречающаяся в клинической практике. Во многих случаях ее причину можно установить с помощью тщательного сбора анамнеза, осмотра пациента и на основании данных стандартных исследований – ЭКГ, анализа крови, спирометрии и флюорографии. КПНТ позволяет выявить причину возникновения одышки в тех случаях, когда вышепере-

численные методы не позволяют ответить на этот вопрос, и с помощью КПНТ можно диагностировать такие состояния, как вызванные физической нагрузкой аритмия и бронхоспазм, ишемию миокарда и гипервентиляцию, однако для точной установки диагноза зачастую требуется применение специальных протоколов исследования и использование ряда дополнительных методов [30]. Так, для диагностики бронхоспазма, возникающего на фоне физической нагрузки необходимо использовать непродолжительный высокоинтенсивный нагрузочный протокол с оценкой форсированного выдоха за 1 секунду сразу после завершения тестирования и, кроме того, оценить наличие ларингеальной дисфункции с помощью ларингоскопии. В большинстве случаев КПНТ позволяет дифференцировать одышку при физической нагрузке, зависящую от сердечно-сосудистых и легочных причин. Важнейшие характеристики нарушения толерантности к нагрузке, связанные с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями приведены в таблице 3.

Важно отметить, что приведенные различия не являются абсолютными и они не охватывают всех возможных вариантов. Так, например, хронические заболевания легких любой этиологии могут приводить к нарушениям легочной гемодинамики, которые, в свою очередь, способствуют развитию гемодинамических ограничений переносимости физической нагрузки. С другой стороны умеренная и тяжелая сердечная недостаточность и поражения малого круга кровообращения приводят к развитию нарушений газообмена, обычно характерных для заболеваний легких [1]. Интерпретация результатов КПНТ должна проводиться в контексте клинической картины заболевания и данных других методов обследования.

КПНТ при нарушении функции мышечных волокон и митохондриальной миопатии.

Так как для функционирования аэробного гликолиза необходима слаженная работа легочных, сердечно-сосудистых и мышечных физиологических механизмов, то изменения в мышечном волокне и нарушения митохондриальной

Таблица 3

КПНТ параметры нарушения толерантности к физической нагрузке, связанной с сердечно-сосудистыми и легочными нарушениями
(на основании объединенных данных [1, 46, 47]).

	Сердечно-сосудистые причины	Легочные причины
пиковое $\dot{V}O_2$	снижено	снижено
дыхательный предел	снижен	в норме/снижен
$\Delta(\dot{V}O_2)/\Delta(\text{уровень нагрузки})$	часто снижена	соответствует норме
пиковая ЧСС	вариабельна, соответствует норме при легкой степени нарушений	чаще снижена
дыхательный резерв 1 – (пиковая $\dot{V}E$ /максимальная вентиляция)	>20%	<15%
Постнагрузочный форсированный выдох за 1 сек	не меняется по сравнению со значением в состоянии покоя	Чаще снижен по сравнению со значением в состоянии покоя
$P(A-a) O_2$ - альвеолярно-артериальная разница давления по кислороду	обычно соответствует норме	чаще увеличена
$P_a O_2$ или $Sat O_2^*$	соответствует норме	чаще снижено
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	увеличено	увеличено

* – снижение сатурации кислорода >5% по данным пульсоксиметрии – признак легочных причин ограничения физической нагрузки [48].

функции приводят к снижению аэробного потенциала [49]. Сложности диагностики часто усиливаются вследствие детренированности скелетных мышц [1]. Правильное применение КПНТ может позволить диагностировать нарушения функции скелетных мышц и, в частности, митохондриальную миопатию. Для этого необходимо оценить взаимосвязь между сердечным выбросом (Q – ось y) и изменений в $\dot{V}O_2$ (ось x) во время выполнения упражнения прогрессивным увеличением нагрузки [50]. Больные с первичной митохондриальной миопатией не могут адекватно использовать кислород для кислородного фосфорилирования и у таких пациентов накопление лактата происходит довольно быстро после начала выполнения нагрузочного тестирования, что, в свою очередь, приводит к усилению сердечно-сосудистого и дыхательного ответа. В результате, в этой группе больных истощение и усталость наблюдаются уже на ранних стадиях после начала выполнения нагрузочного тестирования, и приводят к значительному увеличению $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ (значение $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ примерно составляет 15 л/мин у пациентов с митохондриальной миопатией по сравнению с 5 л/мин для здоровых добровольцев [50]). Таким образом, снижение пиковой $\dot{V}O_2$ в сочетании с аномальным увеличением соотношения $VE/\dot{V}O_2$ и высоким значением $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ свидетельствует о наличии миопатии и для таких пациентов нужно рассматривать возможность проведения дополнительных исследований, в частности – биопсии мышечной ткани [1]. Возможным ограничением диагностической ценности данного параметра является сочетание митохондриальной дисфункции с сердечной недостаточностью, и так как СН приводит к снижению сердечного выброса, то и значение $\Delta Q/\Delta \dot{V}O_2$ также уменьшается.

Применение КПНТ для выбора упражнений в рамках комплексной реабилитации Заболевания сердца

Несмотря на то, что в большинстве случаев подбор упражнений у таких больных осуществляется с помощью ЧСС и параметров обычной ЭКГ, КПНТ может дать ценную дополнительную информацию для пациентов с одышкой, возникающей при физической нагрузке, у больных с психологическими и мотивационными проблемами и для пациентов с некоторыми мышечными нарушениями. Идентификация дыхательного предела позволяет точно определить

объем необходимой нагрузки с соответствующим ему уровнем $\dot{V}O_2$ и значением ЧСС. Пиковая $RER > 1.1$ является показателем максимального усилия и объем необходимых упражнений должен быть меньше этих значений [51].

Уровни интенсивности упражнений различаются по ранжированию по степени усилия, резерву ЧСС (ЧСС в момент максимальной нагрузки – ЧСС покоя) или резерву $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2$ в момент максимальной нагрузки – $\dot{V}O_2$ покоя) и подразделяются на следующие градации [52].

- легкие: усилие < 12 ; $< 40\%$ резерв ЧСС + ЧСС в покое; $< 40\%$ резерв $\dot{V}O_2$ + $\dot{V}O_2$ в состоянии покоя;
- умеренные: усилие 12-13; 40-60% резерв ЧСС + ЧСС в покое; 40-60% резерв $\dot{V}O_2$ + $\dot{V}O_2$ в состоянии покоя;
- сильные упражнения: усилие 14-16; $> 60\%$ резерв ЧСС + ЧСС в покое; $> 60\%$ резерв $\dot{V}O_2$ + $\dot{V}O_2$ в состоянии покоя.

В большинстве случаев пациенту предписывают упражнения с умеренным усилием. Объем физической активности может увеличиваться с течением времени по мере того, как возрастает толерантность к физической нагрузке. При наличии ишемии миокарда уровень нагрузки устанавливают таким образом, чтобы ЧСС была на 10 ударов меньше той, при которой появляются изменения на ЭКГ.

Инсульты

Инсульт – это одна из важнейших причин инвалидности, которая, в свою очередь, приводит к выраженной сердечно-сосудистой детренированности. Малоподвижный образ жизни вкупе с такими структурно-метаболическими нарушениями, развивающимися в мышцах паретичной конечности, как атрофия, увеличение количества жира внутри мышечной ткани приводят к снижению толерантности к физическим нагрузкам [53]. Повышенная экспрессия фактора некроза опухоли ведет к повышению резистентности к инсулину. В результате нарушения толерантности к глюкозе наблюдается у более чем 75% пациентов, переживших инсульт с наличием стойкого гемипареза, что в свою очередь увеличивает в 2-3 раза риск развития повторного инсульта [53].

Хотя обычный курс реабилитации после инсульта не включает в себя физических упражнений, появившиеся в последнее время данные указывают на то, что добавление дозированной

физической нагрузки улучшает состояние и способствует функциональному восстановлению. Специализированные протоколы с низкой скоростью движения беговой дорожки (~ 0,15 м/с) показали свою применимость у больных с нарушением походки [54]. Рандомизированные исследования [55] с использованием данных протоколов и самых различных типов нагрузки (модифицированный велоэргометр, беговая дорожка, структурированные физические упражнения, элементы аквааэробики) продемонстрировали, что применение физических упражнений может улучшать физическое состояние от 8 до 23% ($\Delta\%$ пиковой $\dot{V}O_2$) в раннем и позднем восстановительном периоде [55]. По данным ряда авторов [56], выполнение комплекса упражнений, ориентированного на конкретные задания с акцентом на повторяющиеся локомоторные упражнения или на упражнения по повышению мобильности, ведет к улучшению функционального состояния даже спустя годы после перенесенного инсульта, благодаря активации механизмов пластичности головного мозга. Более того, упражнения на беговой дорожке способствуют снижению потребности в кислороде в паретичной конечности, что приводит к тому, что обычные дневные физические функции требуют меньшего напряжения (в процентах от напряжения при пиковой нагрузке). Рандомизированные исследования продемонстрировали, что 6 месяцев тренировок с постепенно увеличивающейся аэробной нагрузкой увеличивают чувствительность рецепторов к инсулину и восстанавливают нарушенную толерантность к глюкозе в более чем половине случаев [57]. Требуются дополнительные исследования для оптимизации моделей физической нагрузки с целью улучшения общего состояния и моторной функциональности. Тем не менее, можно сделать вывод, что аэробные упражнения, выполняемые при тщательном врачебном контроле, становятся важной частью реабилитационных мероприятий после инсульта.

Новые приложения для КПНК

Относительно новыми приложениями для КПНТ являются пациенты с врожденными пороками сердца, больные, которым проводится резекция доли (или всего легкого), легочная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, оценка функции искусственных водителей ритма.

В последние годы появляется все больше данных о применении КПНТ у больных с врож-

денными пороками сердца [58]. Однако, поскольку врожденные пороки сердца представляют собой набор гетерогенных нарушений, то и результаты нагрузочного тестирования показывают значительную вариабельность. Общим моментом является снижение толерантности к нагрузке у таких больных по сравнению с лицами без патологии. А степень снижения зависит от конкретного порока сердца, причем исследования показали, что толерантность к нагрузке снижена даже у пациентов с отсутствием клинических симптомов заболевания, и их самооценка физического состояния является плохим предиктором нарушений толерантности к нагрузке по данным КПНТ [59]. У больных с нецианотическим врожденным пороком сердца значение $VE/\dot{V}CO_2 > 38$ связано с десятикратным увеличением риска смертельного исхода [58]. В целом КПНТ позволяет получить дополнительную объективную информацию о нарушении толерантности к нагрузке и прогноза развития заболевания у таких больных.

Резекция легкого чаще всего производится у онкологических больных для лечения местной опухоли легочной ткани. Толерантность к нагрузке выступает важным предиктором периоперативной смертности и рекомендуется в качестве одного из возможных путей оценки физиологического резерва пациента. Значение пиковой $\dot{V}O_2$ выше 15 мл/мин/кг показывает отсутствие дополнительного увеличения риска периоперативных осложнений относительно больных с минимальной степенью подобного риска [60]. В то же время, значение пиковой $\dot{V}O_2$ менее 10 мл/мин/кг ассоциировано с повышенным периоперативным риском долевой, субтотальной или тотальной резекции и этот увеличенный риск надо принимать во внимание при оценке пользы от оперативного вмешательства [61]. Помимо онкологических больных, КПНТ применяется при оценке риска осложнений оперативного вмешательства по поводу эмфиземы легких.

Заключение и основные положения

КПНТ дает клиницистам значительный объем дополнительной информации по сравнению с обычными исследованиями, которая при правильном применении и интерпретации позволяет улучшить ведение больных сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями.

Специальный подбор протокола исследования с постепенным или быстрым увеличением

нагрузки, постоянной нагрузкой и т.п. для каждого конкретного случая является необходимым элементом правильного применения КПНТ в практике.

Несколько параметров, измеряемых в процессе исследования, предоставляют наиболее значимую информацию. Чаще всего используются пиковая $\dot{V}O_2$, дыхательный предел, RER, $VE/\dot{V}CO_2$, VE /максимальная вентиляция легких и сатурация кислорода.

Интеграция данных КПНТ с ЭКГ во время проведения исследования существенно увеличивает возможности нагрузочного тестирования. Электрокардиографические критерии являются важной составной частью оценки влияния физической нагрузки. Дополнительные па-

раметры, такие как величина сердечного выброса, могут в ряде случаев иметь значимую диагностическую и прогностическую ценность.

Наиболее распространенные применения включают в себя сердечную недостаточность и одышку, не объяснимую данными обычных видов исследований.

Появился целый ряд новых показаний к КПНТ, включающих в себя врожденные пороки сердца, предоперационную оценку при операциях на легких, легочную гипертензию, оценку функции искусственных водителей ритма.

Дальнейшие исследования необходимы для выявления дополнительной диагностической и прогностической значимости КПНТ при этих и некоторых других состояниях.

Список литературы – всего 61 источник – размещен на сайте <http://clinpractice.ru>

Информация об авторах:

Кербиков Олег Борисович – ст. научный сотрудник ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
E-mail: o.kerbikov@gmail.com

Борская Екатерина Николаевна – врач ультразвуковой диагностики, к.м.н.
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 86 ФМБА РОССИИ
Москва, ул. Гамалеи д.15. Тел: (499) 196-62-17, e-mail: gertrudda@list.ru

Крутова Тамара Васильевна – заведующая отделением функциональной диагностики ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.
Тел. +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

М.Е. Семендяева

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России, Москва*

Неалкогольная жировая болезнь печени является важной медицинской и социальной проблемой. По-существу, ее можно отнести к проблемам междисциплинарным, поскольку она включает вопросы, связанные с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, дислипидемией, обструктивным апноэ сна. Ввиду стертой клинической манифестации неалкогольная жировая болезнь печени нередко диагностируется на поздних стадиях болезни – фиброза и цирроза печени. Для выявления ранних обратимых стадий заболевания и своевременного начала комплексной терапии необходимо использование скрининговых методов диагностики.

Ключевые слова: стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность, метаболический синдром, дислипидемия.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

M.E.Semendyaeva

The article considers the non-alcoholic fatty liver disease as an important medical and social problem. This problem include such questions as metabolic syndrome, essential lipoproteinemia, insulinoreistance. It is possible to consider non-alcoholic steatohepatitis as predictor of liver fibrosis and chirrosis. The questions of diagnosis and treatment are discussed.

Key words: steatosis, steatohepatitis, insulinoreistance, metabolic syndrome, dislipidemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как важная медицинская и социальная проблема, поскольку включает в себя спектр клинико-морфологических понятий: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и чревата развитием фиброза и цирроза печени.

Термин НАСГ был предложен Ludwig в 1980 г. применительно к пациенту, страдавшему ожирением и диабетом 2 типа и не употреблявшему алкоголя в гепатотоксических дозах. НАЖБП рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома в сочетании с абдоминально-висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией с частотой стеатоза печени 95-100% и НАСГ – 20-47%.

НАЖБП встречается во всех возрастных группах, с большей частотой в возрастной кате-

гории 40-60 лет. НАЖБП и НАСГ – наиболее частая причина лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения США, на долю которого приходится 69% больных с патологией печени [1-5]. По данным Клиники им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова [5], доля больных НАСГ составила 5,2% в структуре хронических заболеваний, потребовавших проведения биопсии печени. Доля НАСГ и цирроза печени в его исходе в группе больных с хроническими заболеваниями печени неуточненной этиологии оказалась равной 6,8% [2, 6]. По данным открытого многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в России, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения, НАЖБП выявлялась у 27% из 30 тыс. обследованных амбулаторных пациентов. При этом у 16,8% сформировался

НАСГ и у 2,9% – цирроз печени. Отсутствие специфических жалоб приводит к низкой обращаемости пациентов за медицинской помощью, отсутствию медикаментозной терапии и прогрессированию патологического процесса. Доказательством является тот факт, что только 1% обследованных знал о своем заболевании [1, 8].

В патогенезе НАЖБП выделяют 2 основных звена: инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов, регулирующих жировой обмен. Периферическая инсулинорезистентность приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии, нарастанию липолиза и высвобождению свободных жирных кислот, скорость окисления которых снижается, что приводит к отложению избытка триглицеридов в клетках печени. Способствуют развитию инсулинорезистентности наследственность, абдоминальное ожирение, недостаток физической активности, переедание. В генезе НАЖБП обсуждается значение ряда факторов и механизмов: экзогенных факторов, гормонов, генетических механизмов. Среди экзогенных причин решающее значение имеют избыточное питание и недостаточная физическая активность. Принято считать, что чаще всего (69-100% случаев) НАСГ сочетается с ожирением [9]. Масса тела таких больных превышает идеальную на 10-20%; в случае превышения массы тела на 10-20% риск возникновения диабета 2 типа на 44% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Абдоминальный тип ожирения является характерным атрибутом развития стеатогепатита (СГ) и НАСГ. Его особенностью являются активно протекающие метаболические процессы. При этом низкая концентрация рецепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции жирных кислот, увеличению уровня триглицеридов в крови и процессу атерогенеза. В то же время в 2,7 - 9% НАСГ наблюдается у лиц с нормальной массой тела. При быстрой потере веса и формирующемся при этом синдроме мальабсорбции также возможно формирование НАЖБП в силу повышенного поступления свободных жирных кислот в печень, снижения скорости их бета-окисления в митохондриях, а также снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности.

Ведущее место среди гормональных нарушений занимает инсулинорезистентность с первично повышенной секрецией инсулина. Развитию ее способствуют не «классические»

контринсулярные гормоны (глюкагон, глюкокортикоиды и норадреналин) и протеогормоны, которые образуются в жировой ткани – адипокины. Среди них важная роль принадлежит адипонектину, который повышает чувствительность рецепторов к инсулину. При ожирении выработка адипонектина снижается и развивается инсулинорезистентность. Полагают, что это может быть обусловлено генетическими факторами. Адипонектины влияют также на процессы воспаления, некроза, апоптоза и фиброобразования. Посредством активации факторов транскрипции происходит экспрессия ряда метаболических ферментов, в том числе для окисления жирных кислот и их синтеза.

Немаловажную роль в патогенезе НАЖБП отводят генетическому полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов [10]:

1. *mi RNA-10b* регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре клеток L02, подавляя синтез альфа-рецепторов; *PPPAR-альфа* активирует гены ферментов окисления свободных жирных кислот и подавляет их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов скорее всего и служит причиной развития стеатоза [11];

2. Полиморфизм генов *EN PP1\PC- 1Lys 121 GLN et IRS-1Gly 972 Arg* – маркер повышенного риска фиброза и более злокачественного течения болезни [12];

3. Полиморфизм гена *PN PLA 3*, кодирующего синтез белка адипонутрина, приводящий к снижению активности триацилглицеролгидролаз и увеличению концентрации триглицеридов за счет снижения диглицеридов;

4. Полиморфизм гена *MTP-493 G\T*, кодирующего белок-переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности, ведущий к нарушению утилизации липидов из клеток печени [13].

Механизм повреждения печени объясняют с позиций теории 2-х толчков. Первый – избыточное накопление жира в печеночных клетках. В связи с избыточным поступлением свободных жирных кислот в печень возрастает роль митохондриального окисления с участием цитохрома P450 и нарастанием активных форм кислорода. Нарушение митохондриального окисления приводит к дефициту АТФ. Конечный результат процесса – перекисное окисление липидов, накопление токсичного малонового диальдегида и развитие окислительного

стресса, выработка Fas-лиганда, фактора некроза опухолей альфа, трансформирующего фактора роста бета, интерлейкина-8 и гибель гепатоцитов.

Клиническая картина НАЖБП в большинстве случаев характеризуется бессимптомным течением и нередко выявляется при лабораторном или инструментальном исследовании. Симптоматика не является специфичной и не коррелирует со степенью активности процесса – слабость, утомляемость, правоподреберные боли; кожный зуд не характерны. Физикальное обследование в 50-75% случаев выявляет гепатомегалию с различной степенью выраженности стеатоза и фибротических изменений. На стадии цирроза появляются характерные клинические симптомы этого процесса, портальная гипертензия и в 95% случаев – спленомегалия.

Диагностика. Чаще всего НАЖБП диагностируется у пациентов, обследующихся по поводу других заболеваний или при скрининговом УЗИ брюшной полости. Однако можно сказать, что НАЖБП является диагнозом исключения. При этом следует исключить в первую очередь злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты, нарушения обмена меди и железа, лекарственные гепатиты; реже – аутоиммунный гепатит в силу яркости клинической симптоматики, выраженности цитолитического и холестатического синдромов. Следовательно, с целью верификации диагноза при выявлении диффузных изменений паренхимы печени следует рекомендовать скрининговое обследование: а) биохимическое исследование крови, б) определение маркеров вирусных гепатитов, в) при наличии суглоти кожных покровов, гиперпигментации кожных складок – исследование сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, ферритина, г.) для исключения болезни Вильсона-Коновалова на уровне поликлинического звена можно ограничиться осмотром окулиста с целью обнаружения кольца Кайзера-Флейшнера.

Биохимическое исследование крови при стеатозе свидетельствует об отсутствии изменений. При развитии неалкогольного стеатогепатита \НАСГ\ выявляются признаки поражения печени – повышение активности трансаминаз (регистрируется у 50-90% больных), гамма-ГТ и щелочной фосфатазы (у 30-60% больных), а также билирубина (у 12-17% больных). Как правило, уровень трансаминаз не превышает норму более чем в 4-5 раз, при этом АЛТ выше уровня

АСТ, а степень повышения не имеет достоверной связи с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Активность ферментов холестаза и билирубин увеличена не более чем в 2 раза. В ряде случаев НАЖБП отмечается изолированное повышение активности гамма-ГТ в пределах 2 норм. У 10-25% больных растет уровень гамма-глобулинов и антинуклеарный фактор, но значимость этих изменений пока не установлена. Спутником НАЖБП является дислипидемия со значимым увеличением триглицеридов (1,7 ммоль) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (менее 0,9 ммоль/л) у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин.

УЗИ дает возможность установить наличие гепатомегалии, оценить степень выраженности стеатоза печени и выявить признаки формирования портальной гипертензии. Признаки жировой дистрофии, на основании которых УЗИ ставит конкретный диагноз, следующие: диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы, повышение эхогенности, превышающей таковую у почек; нечеткость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала. Метод характеризуется высокой чувствительностью (до 89%) и специфичностью до 93%) применительно к НАЖБП, но при условии, что содержание жира в печени превышает 30%

Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). Основными КТ-признаками НАЖБП являются: снижение рентгеноплотности печени до 3-5 НИ (при норме 50-75 НИ); рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки, более высокая плотность внутripеченочных сосудов, воротной и нижнепеченочной вен в сравнении с плотностью печеночной ткани. МРТ с использованием фазового контраста дает возможность оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1 взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

Биопсия печени и морфологическое исследование являются золотым стандартом диагностики НАЖБП, поскольку дают возможность оценить степень стеатоза, стадию фиброза, наличие некробиотических и воспалительных изменений, а также провести дифференциальную диагностику стеатоза и НАСГ и исключить иные причины поражения печени. Показания к проведению биопсии определяются в каждом конкретном случае, но большей частью при актив-

ности трансаминаз более 2-х норм. Для морфологической оценки степени активности и стадии фиброза используются системы, предложенные E.M.Brant, D.E.Kleiner et C.A.Matteoni [6]. Можно рекомендовать также шкалу оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score-NAS), которая позволяет дать комплексную оценку в баллах морфологических изменений в печени и объединяет такие критерии как выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов.

Известны 2 типа стеатоза. Чаще это крупнокапельное ожирение, реже – мелкокапельное, но возможно сочетание этих 2-х типов. НАСГ морфологически характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов – главным образом в 3-й зоне ацинуса; также отмечается баллонная дистрофия. Воспаление большей частью мягкое и представлено внутридольковыми инфильтратами, состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Меллори обнаруживаются не всегда и в меньшем количестве в сравнении с алкогольным гепатитом. Фиброз (перисинусоидальный и перипортальный) на ранней стадии обнаруживается в 3-й зоне ацинуса, но может прогрессировать. Следует отметить, что 4-я стадия фиброза по Brant характеризуется значительным уменьшением жира в гепатоцитах при наличии баллонной дистрофии; меняется соотношение лобулярное\портальное воспаление, что делает сложной диагностику НАСГ с исходом в цирроз. Выявление мелкокапельной жировой дистрофии, преобладание портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, отсутствие перисинусоидального фиброза в 3-й зоне ацинуса, поражение желчных протоков или их пролиферация, наличие веноокклюзивных повреждений ставят диагноз НАСГ под сомнение. Следует исключить и другие возможные причины поражения печени при выявлении крупнокапельной жировой дистрофии печени, охватывающей менее 30% ацинуса, лимфофоликулов, эозинофилов или плазмочитов, мостовидных некрозов, эндофлебита и холестаза. Такие изменения могут быть при лекарственных поражениях печени и в частности – статиновых гепатитах.

Для диагностики НАЖБП разработан ряд неинвазивных методов, позволяющих оценить степень некробиотических изменений, воспаления, выраженность стеатоза и стадию фиброза. Примером может служить диагностическая па-

нель Фибромакс, включающая в себя Актитест, Фибротест, Стеатотест и Нэштест. Указанные тесты позволяют на основании специального математического расчета, включающего биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить диагноз НАЖБП, активность воспалительного процесса и стадию фиброза, исключая при этом саму возможность алкогольной болезни печени. Анализы крови включают определение альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, гамма-ГТ, общего билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы крови натощак, тиреоглобулина, общего холестерина. Существует также диагностическая панель Стеатоскрин, которая дает возможность сделать заключение о риске развития фиброза и выраженности стеатоза. Тест Фибромакс во многих случаях может заменить гистологическое исследование печени, обладая достаточно высокой точностью.

Эластография печени выполняется на аппарате Фиброскан и позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза. Теоретической предпосылкой разработки эластографии печени послужил клинический опыт расщиповки уплотнения печени при пальпации.

К инструментальным методам определения фиброза печени можно отнести и доплеровское исследование сосудов печени, так как гемодинамические показатели кровотока в органе меняются по мере возникновения препятствия току крови в связи с разрастанием фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

НАСГ при метаболическом синдроме

В процессе обследования больных НАЖБП нередко выявляется симптомокомплекс метаболического синдрома (МС), характеризующийся избыточной массой тела, дислипидемией, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией. Риск развития НАСГ у больных МС зависит от степени инсулинорезистентности. По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью инсулинорезистентности, измеренной по НОМА, уровнем инсулина, С-пептида и диагностическими маркерами НАСГ. Патогенетической основой развития НАСГ является феномен инсулинорезистентности (ИР) со снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве. Важным патогенетическим звеном высту-

пает нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани с усилением липолиза и выделением свободных жирных кислот, а в конечном итоге – усугублением печеночной инсулинорезистентности. Причины ИР недостаточно изучены. В большей части случаев прослеживается роль наследственных факторов. Имеют значение и внешние факторы риска – гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, патологические состояния, сопровождающиеся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [9]. При конечной оценке результатов обследования больных МС установлено, что частота стеатоза составила 100 %, а распространенность НАСГ – 41,7%. Это явилось основанием для выделения печеночного клинического варианта МС.

Пациенты МС, обследованные О.Н. Корневой и соавт. [14, 15] специфических жалоб не предъявляли и большей частью поражение печени было выявлено случайно при обследовании. Возраст больных варьировал от 21 до 64 лет; в 16% случаев НАСГ сочетался с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, в 84% – с высоким уровнем триглицеридов. В 92% случаев был повышен уровень трансаминаз с преобладанием АСТ, из них у 80% – умеренно, а у 20% – значительно. При исследовании биоптатов печени во всех случаях выявлена морфологическая картина, характерная для НАСГ. Отмечено, что гистологические изменения сходны с таковыми при алкогольном поражении печени, но в меньшей степени выраженности.

В настоящее время сформировалось мнение о возможной связи развития МС с патологией органов пищеварительного тракта. С одной стороны органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС, а с другой – сами могут становиться органами-мишенями. Например, патология билиарного тракта при МС составляет 41,9%, патология печени – 64%. Пациенты МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и НАСГ, выявляемый в 37,5% случаев [16, 17, 18].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при МС, а также о роли самой печени в возникновении и прогрессировании МС. Так, накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, нарушению использования глюкозы в гепатоцитах. Это ведет к по-

вышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипогликемию. Печень насыщена липидами и синтезирует большое количество липопротеинов очень низкой плотности, которые модифицируются в липопротеины низкой плотности и, окисляясь под действием свободных радикалов, становятся ведущим фактором развития атеросклероза [19, 20, 21]. Ключевая роль в нарушении липидного обмена принадлежит печени, где изменения липидного спектра крови и холестеринового обмена происходят на уровне гепатоцита. При этом все органеллы гепатоцита принимают участие в обмене липидов и могут сами становиться мишенью метаболических нарушений. Печень – единственный орган, где осуществляется синтез желчных кислот; нарушение их энтерогепатической циркуляции является основой нередкого развития (до 50% больных) при НАСГ холестероза желчного пузыря.

Представляет интерес еще один аспект развития НАЖБП при метаболическом синдроме, касающийся вклада синдрома обструктивного апноэ во время сна в ее патогенез. В отдельных работах полученные авторами результаты проведенных исследований дают основания говорить о существовании тесной связи между этими состояниями. Так, F. Tanne et al. (2005) выявили достоверную ассоциацию между тяжелым синдромом обструктивного апноэ и увеличением активности сывороточных ферментов [22]. При этом у 12 из 32 пациентов биопсия печени выявила наличие стеатогепатита, сочетавшегося у 7 человек с фиброзом печени. В работе В.В. Фомина и соавт. [23] показано достоверное повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-ГТ апм МС с синдромом ночного апноэ. Именно у этих пациентов оказались максимальными антропометрические показатели висцерального типа ожирения, а также плазменный уровень С-пептида как маркера инсулинорезистентности. Связь между инсулинорезистентностью и НАЖБП подтверждена эпидемиологическими исследованиями [24]. Клинические данные позволяют обсуждать значение возникающей у больных синдромом ночного апноэ пароксизмальной гипоксии как фактора, усугубляющего прогрессирование НАЖБП и, в частности, ее значение в трансформации бессимптомного стеатоза в НАСГ [25]. По данным V. Polotsky et. al, у пациентов с синдромом ночного апноэ снижение сатурации O₂ артериальной крови во многом определяет выраженность

таких патологических признаков как воспаление, баллонная дистрофия и фиброз печени [26]. Полагают, что рост сывороточной активности гамма-ГТ отражает усиление оксидантного стресса с повреждением эндотелия [27]. Именно этим обстоятельством можно объяснить возрастающий риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц со стойким повышением гамма-ГТ в крови [28]. Так, в случае прироста гамма-ГТ на 1 стандартное отклонение риск МС возрастает в 1,26 раза, риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 13%. В связи с этим требует изучения эффективность СРАР-терапии (масочная вентиляция легких с постоянным положительным давлением на выдохе) как возможного способа торможения развития НАЖБП, в то же время наличие признаков НАЖБП вероятно следует рассматривать как одно из показаний для использования этого метода лечения при синдроме обструктивного апноэ во время сна.

Лечение. Главная цель – предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Естественно, большая часть мероприятий направлена на коррекцию метаболического синдрома и в том числе инсулинорезистентности [29, 30, 31]. Лечение необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности. Для снижения веса могут быть использованы препараты, назначаемые при морбидном ожирении, – орлистат, сибутрамин. Поскольку инсулинорезистентность рассматривают как главное звено патогенеза НАЖБП, назначают *инсулиносенситайзеры* – метформин из группы бигуанидов, способный угнетать глюконеогенез и синтез липидов в печени, воздействовать на инсулиновые рецепторы и улучшать транспорт глюкозы к клеткам. В клетках печени метформин активирует АМФ-зависимую протеинкиназу, угнетая глюконеогенез, в мышцах скелета и жировой ткани – способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросом в клеточную мембрану, что приводит к увеличению захвата глюкозы клетками и синтезу гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин подавляет процессы липолиза и высвобождение свободных жирных кислот в кровь, что уменьшает их приток к печени. Спектр положительных эффектов метформина включает уменьшение массы тела и стимуляцию бета-окисления свободных жирных кислот, снижение concentra-

ции триглицеридов и липидов низкой плотности в крови. Доказана безопасность метформина, не приводящего к развитию гипогликемии.

Относительно новый класс препаратов – *тиазолидиндионы или глитазоны*, селективно повышающие чувствительность инсулиновых рецепторов. Один из представителей этого класса – троглитазон не используется в связи с гепатотоксичностью; можно рекомендовать росиглитазон и пиоглитазон, уменьшающие содержание жира в печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В лечении НАЖБП используют ее противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антиапоптотический и антифибротический эффекты. Цитопротективное действие связано с предотвращением выхода цитохрома «С» из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA 1 и 11 классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов. Весьма важным эффектом является снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена 111 типа и матриксных металлопротеиназ с одновременным повышением уровня их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза [32]. В результате лечения снижается активность сывороточных трансаминаз и выраженность жировой дистрофии. Продолжительность терапии – от нескольких месяцев до 2-х лет. Прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ, получавших высокие дозы препарата на протяжении 12 мес. (30 мг/кг/сут) либо плацебо [32]. При этом уровень АЛТ ощутимо снизился в группе лечения без существенных побочных эффектов.

Эссенциальные фосфолипиды – группа препаратов с доказанной эффективностью в целом ряде клинических исследований. Преимуществом этих препаратов является их комбинированное действие. Эссенциальные или незаменимые фосфолипиды содержат незаменимые высшие полиненасыщенные жирные кислоты с большой длиной и наличием двойных связей в молекуле, которые не вырабатываются в организме. Гепатопротективное действие основывается на ингибировании процессов перекисного

окисления липидов, в частности – на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, как одни из ведущих патогенетических механизмов поражения печени. Важным свойством является их мощное антиоксидантное действие. Мембраностабилизирующий эффект основан на повышении активности и текучести мембран. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности коррекции жирового обмена и окисления липопротеинов низкой плотности. Таким свойством обладает *эссливер* – комбинированный препарат, содержащий, помимо эссенциальных фосфолипидов, лечебные дозы витаминов группы В, никотинамид и витамин Е. Препарат назначают курсами продолжительностью не менее 3-х месяцев.

К средствам патогенетической терапии можно отнести и препарат эслидин, представляющий собой комбинацию эссенциальных фосфолипидов и метионина, что повышает его эффективность [30].

Наиболее изученным является эссенциале форте Н – смесь эссенциальных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенного фосфатидилхолина – 1,2-диоленоилфосфатидилхолин. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул фосфатидилхолина в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты фосфатидилхолина способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение фосфолипидов в мембране, в силу чего уменьшается плотность фосфолипидных структур и нормализуется проницаемость. Препарат способствует активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов, что поддерживает обменные процессы в клетках печени и способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Эссенциале форте Н назначается курсами по 3 мес. Или более длительно в зависимости от выраженности сдвигов клинико-лабораторных показателей.

Липоевая кислота (Берлитион) – воздействует на ключевой механизм развития НАЖБП – оксидативный стресс. Мишень воздействия – митохондрии, ответственные за тканевое дыхание. При этом оптимизируется работа митохондриальных ферментов и улуч-

шается утилизация углеводов. Антиоксидантное действие липоевой кислоты состоит в инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты. Липотропное действие препарата обусловлено тем, что облегчается перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий с последующим окислением за счет повышенной выработки коэнзима А. Липоевая кислота подавляет синтез оксида азота гепатоцитами и клетками Купфера в ответ на эндогенные токсические воздействия. Продолжительность приема препарата 1 - 4 мес.

Разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП: GS 9450 – ингибитор каспаз – ферментов, вызывающих апоптоз; ингибитор апоптоза – TRO 19622, увеличивающий продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов, связывающийся с белками мембраны митохондрий, регулирующих апоптоз; ингибитор фосфодиэстеразы – ASP 9831, антагонист каннабиоидных рецепторов 1 типа CP - 945598 и рекомбинантный лептин [33-37].

Проблема антигиперлипидемической терапии при НАЖБП пока далека от однозначного решения. С одной стороны считается, что препараты, нормализующие липидный спектр крови, сами по себе в большинстве случаев не оказывают положительного воздействия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, но могут использоваться в комплексной терапии с целью предотвращения осложнений метаболического синдрома. С другой стороны, применение антигиперлипидемических препаратов следует считать показанным, но в то же время большинство из них, в частности считающиеся сегодня эталонными *статины*, могут сами по себе способствовать нарастанию активности сывороточных трансаминаз. Однако результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют, что возможна разработка безопасного режима применения статинов при НАЖБП. Более того, именно у этой категории больных статины могут приносить существенную пользу. Так, в контролируемом исследовании GREACE [38] проанализирована эффективность и безопасность статинов в группе 437 больных с НАЖБП, имевших исходно умеренную гиперферментемию. При этом у пациентов, получавших статины, отмечено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз в противоположность больным, не получавшим статины, где уровень

трансаминаз возрастал. Сделан вывод, что статины не только улучшают сердечно-сосудистый прогноз, но и могут рассматриваться как средство патогенетической терапии НАЖБП [39]. Терапию статинами следует проводить с учетом переносимости препарата и стадии НАЖБП. При дислипидемии и НАЖБП в стадии стеатоза можно использовать такие препараты как ловастатин, симvastатин, правастатин, аторvastатин, розувастатин; наибольший гиполипидемический эффект наступает через 2-3 недели от начала лечения. С целью предотвращения гепатотоксического эффекта целесообразно назначать повторные курсы терапии эссенциальными фосфолипидами.

Для коррекции липидного спектра при сопутствующей НАЖБП на стадии стеатогепатита (повышение трансаминаз более 3-х норм) в качестве альтернативной терапии можно назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты в стандартной дозе 15 мг\кг. При НАЖБП на стадии стеатогепатита назначается комбинация статина (20 мг) и урсодезоксихолевой кислоты до нормализации уровня трансаминаз с переходом на монотерапию статинами с курсами эссенциальных фосфолипидов по 2 мес. 2 - 3 раза в год [39]. Согласно современной концепции увеличение дозы статинов нецелесообразно, так как эффективность не возрастает, а риск побочных эффектов увеличивается. Более перспективным следует считать комбинацию статина (10 мг) с ингибитором абсорбции холестерина – эзетимибом (10 мг).

Прогноз НАЖБП характеризуется относительно доброкачественным течением; жировой дистрофии свойственно, как правило, стабильное непрогрессирующее течение. Что касается НАСГ, то у 20 - 37 % больных процесс продолжает прогрессировать с развитием фиброза печени; у 20 % из этих пациентов на протяжении 20 лет формируется цирроз печени. Однако в ряде случаев формирование цирроза происходит в более короткие сроки. Первичное обследование больных НАСГ в 30 - 40 % случаев выявляет фиброз с наличием ложных долек у 10 - 15 % больных. Популяционные исследования дают основания предположить, что 60 - 80 % криптогенных циррозов печени – результат НАСГ. Ретроспективный анализ свидетельствует, что риск развития цирроза выше при наличии баллонной дистрофии гепатоцитов. Кроме того, факторами риска служат возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный

диабет 2 типа, женский пол. Не исключена возможность обратного развития жировой дистрофии, НАСГ и даже НАСГ с элементами цирроза на фоне плавного снижения массы тела и медикаментозной терапии [40, 41, 33, 36]. Долгосрочный прогноз при НАЖБП может оказаться неблагоприятным не столько с точки зрения прогрессирования собственно печеночного поражения, сколько в связи с высокой частотой поражения сердца, сосудистой стенки и почек [42, 43]. Сам по себе факт наличия НАЖБП сопряжен с достоверным увеличением риска смерти, в том числе от сердечно-сосудистых событий; частота ее даже превосходит смертность от цирроза печени и его осложнений. Достаточно привести данные Soderberg et al. с анализом выживаемости при НАЖБП за период с 1980 по 1984 г.г. и летальным исходом у 40% больных, когда число случаев сердечно-сосудистых смертей более чем в 2 раза превзошло смертность от прогрессирования печеночного процесса [44]. Обследование пациентов с НАЖБП, проведенное Yasui et al., показало, что наличие НАСГ сопряжено с достоверным ростом частоты признаков хронической болезни почек более чем в 3 раза [46].

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, которую можно с полной уверенностью назвать междисциплинарной. По сути, она тесно связана с проблемой инсулинорезистентности, объединяющей наряду с НАЖБП метаболический синдром, дислипидемии, обструктивное апноэ. В первую очередь это относится к НАСГ, т.е. той клинической форме НАЖБП, которая согласно современным представлениям рассматривается в рамках метаболического синдрома, включающего абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца и ряд других патологических состояний с общей патогенетической основой. В этой связи уместно напомнить исследования последних лет, позволяющие рассматривать НАЖБП как новый предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Для большинства случаев НАЖБП, особенно в начальном периоде, характерна стертая клиническая симптоматика, в силу чего заболевание диагностируется с опозданием на стадиях фиброза или цирроза печени. Это ставит

вопрос о необходимости выявления ранних форм заболевания, когда процесс еще обратим и, следовательно, комплексная терапия оказывается эффективной. Что касается диагностики, то основным методом в настоящее время считается биопсия печени, которую склонны рассматривать и как метод мониторинга течения НАСГ. В фазе активной разработки находятся различные методики и панели показателей неинвазивной диагностики с определением активности и стадии процесса, включающие биохимические тесты и инструментальные методы.

В последние годы представлен и апробирован широкий спектр средств для воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП и НАСГ и в то же время отсутствует единый подход к назначению различных медикаментозных препаратов. Все это определяет необходимость дальнейших исследований с целью поиска и оценки эффективности биологически активных веществ и оптимизации существующих схем терапии. При этом требуют решения и не вполне решенные до сих пор вопросы разработки критериев эффективности проводи-

мой терапии НАЖБП. Тем не менее, можно заключить, что комплекс терапевтических мероприятий при НАЖБП не только позволяет улучшить состояние гепатоцитов, но и может положительно влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Этому способствует использование в комплексе лечебных мероприятий препаратов, направленных на преодоление инсулинорезистентности, и в частности, метформина – препарата из группы бигуанидов, а с целью коррекции атерогенной дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений – статинов в комбинации с гепатопротекторами. Не следует забывать о возможности ставить вопрос о трансплантации печени при прогрессировании печеночного процесса с развитием печеночной недостаточности. Можно привести данные, относящиеся к США, где 3% всех трансплантаций выполняются пациентам с декомпенсированным циррозом в исходе НАЖБП, что свидетельствует о ее целесообразности. Однако следует помнить, что в аллотрансплантатах возможны рецидивы НАСГ. Это не позволяет считать вопрос окончательно решенным.

Литература

1. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 3 : 12 - 15.
2. Angulo P, Keach J.C., Batts K.P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356 - 1362.
3. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. Эксперимент. Биол.* 1999; 127/6: 604 - 611.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Consilium medicum* 2007; 2 : 18 - 21.
5. Звенигородская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения печени у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum*. 2007; 2 : 21 - 24.
6. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 : 2467 - 2474.
7. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum*. 2011; 8 : 36 - 38.

8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М., ГЭОТАР-медиа, 2008.
9. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. *Consilium medicum*. 2009; 1: 41 - 46.
10. Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. *РМЖ*. 2010; т.18, 28/392: 1742 - 1748.
11. Zheng Lin, L.Guo-cai, Sheng Jifang et al. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR-alpha expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2010; 25: 156 - 163.
12. Dongiovanni P, Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59 : 267 - 273.
13. Oliveira Claudia Pinto Marques Souza, Stefano Jose Tadeu, Ana Mercedes Covaleiro Ana Mercedes et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2010; 25 : 357 - 361.

14. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Гастроэнтерология* 2007; 2 : 18 - 21
15. Корнеева О.Н. Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физическая нагрузка. *Рос. Мед. Вестн* 2007; 2 : 36 - 43.
16. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер. Архив*. 2003; 8 : 51 - 56.
17. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Изменения органов пищеварения у больных с метаболическим синдромом. *Эксперимент. и клин. Гастроэнтерол.* 2004; 4 : 6 - 10.
18. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium medicum*. 2003 ; 5 \ 6 \ : 318 - 322.
19. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза. *Трудн Пациент*. 2003; 1 \ 4 \ : 31 - 34.
20. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 1996 ; 36 \ 6 \ : 47 - 53.
21. Powell D.M., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11 : 74 - 80.
22. Tanne F., Gagnadoux F., Chazouilleres O. et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005; 41 \ 6 \ : 1290 - 1296.
23. Фомин В.В., Лебедев М.В., Северова М.М. и др. Пароксизмальная гипоксия во время эпизодов ночного апноэ – фактор поражения печени при ее неалкогольной жировой болезни? *Клиническая гепатология* .2010; 3 : 19 - 23.
24. Hanley A.J., Willians K., Festa A. et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes : the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2004; 53 \ 10 \ : 228 - 234.
25. Verhulst S.L., Jacobs S., Aerts L. et al. Sleep-disordered breathing: a new risk factor of suspected fatty liver disease in overweight children and adolescents? *Sleep Breath*. 2009; 13 \ 2 \ : 207 - 210.
26. Polotsky V.Y., Patil S.P., Savransky V. et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*.. 2009; 179 \ 3 \ : 228 - 234.
27. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008; 57 \ 4 \ : 569 - 576.
28. Lee D.S., Evanm J.C., Robins S.J., et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27 \ 1 : 127 - 133.
29. Руководство по гастроэнтерологии. Ред. Ф.И. Комаров., С.И. Рапопорт. М., 2010.
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum*. 2001; 8 \ 13 \ : 36 - 38.
31. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени. *Consilium mtdicum*. 2011; 6 : 38 - 41.
32. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите. *Российский журнал гатроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 3 : 1 - 7.
33. James O.F., Leuschner U., James D.F.W. et al. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *Steatohepatitis \ Nash and ASH*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 2001.
34. Leclercq A., Farrel G.S., Field J. et al. CYP 2E 1 and CYP 4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Invest*. 2000; 105 : 1067 - 1075.
35. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis : a study of 49 patients. *Hum Patol*. 1989; 20 : 594 - 598.
36. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis : A tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998; 114 : 842 - 845.
37. Loos R.J., Savage D.V. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2009; 52 : 1000 - 1002.
38. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. Greece Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation \ Greece \ Study : a posthoc analysis. *Lancet*. 2010; 376 \ 9756 \ : 1916 - 1922.

Полный список литературы (всего 46 источников) размещен на сайте <http://clinpractice.ru>

Информация об авторе:

Семендяева Маргарита Иезекилевна – главный гастроэнтеролог ФНКЦ ФМБА России, д.м.н. Тел.: (495) 344 - 57- 93