

КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.В. Аверьянов, О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев,
О.П. Кузовлев, А.Г. Сотникова

ФГУЗ «Клиническая больница № 83» ФМБА России, г. Москва

Описаны принцип и методика конфокальной лазерной эндомикроскопии с использованием системы Cellvizio® и зонда Alveoflex (Mauna Kea Technologies, France) для изучения дистальных отделов нижних дыхательных путей в реальном режиме времени. Ациноскопия выполнена 25 пациентам в возрасте от 24 до 75 лет с различной патологией легких. Обсуждаются проблемы, связанные с реализацией данной технологии, и перспективы ее практического применения.

Ключевые слова: конфокальная лазерная микроэндоскопия, дистальные отделы дыхательных путей, ациноскопия, альвеоскопия

CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY OF AIRWAYS – PROBLEMS AND PROSPECTS

Averyanov A., Danilevskaya O., Sazonov D., Zabozlaev F, Kuzovlev O., Sotnikova A.

We have described the principle and method of confocal laser endomicroscopy using the system Cellvizio® lung probe Alveoflex (Mauna Kea Technologies, France) to study the distal lower respiratory tract in real time. Acynoscopy has been performed in 25 patients aged from 24 to 75 years with different lung pathology. The problems associated with using of this technology and its potential practical applications are discussed.

Key words: confocal laser endomicroscopy, distal airways, acynoscopy, alveoscopy

Введение

Развитие современных методов эндоскопической диагностики основано на появлении новых технологий, позволяющих выйти на более высокий уровень получения информации, проникновения в те структурные уровни органов и тканей, которые не были ранее доступны для визуализации и интерпретации. К таким технологиям можно отнести, например, эндоцитоскопию, позволяющую получить усиление изображения слизистой оболочки в 1400 раз, по сути – проводить световую микроскопию во время эндоскопического исследования [1]. Другим относительно новым методом эндоскопической визуализации является виртуальная хромоэндоскопия, которая за счет присутствия системы оптических фильтров позволяет более четко дифференцировать области опухолей и воспалительных изменений слизистой оболочки. В отличие от обычной хромоэндоскопии, при этом нет необходимости вводить дополнительные красящие или контрастные химичес-

кие агенты [2]. Данный материал посвящен еще одной пока мало известной практически врачам технологии – конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ), которая недавно стала доступна в нашей клинике.

Описание метода

Метод КЛЭМ основан на принципе конфокальной флуоресцентной микроскопии [3-5]. Лазер с длиной волны 488 нм, расположенный в рабочей станции, генерирует лазерный луч и передает его с помощью систем зеркал, качающихся во взаимоперпендикулярных направлениях. На выходе из рабочей станции лазерный луч проходит через многоволоконный фиброоптический зонд и попадает на поверхность исследуемой ткани. Часть света поглощается, а индуцируемый лазером эффект флуоресценции вызывает свечение тканей, которое идентифицируется конфокальным микроскопом, обрабатывается компьютером, позволяя получить динамическое монохромное изображение на мониторе (рис. 1) [6].

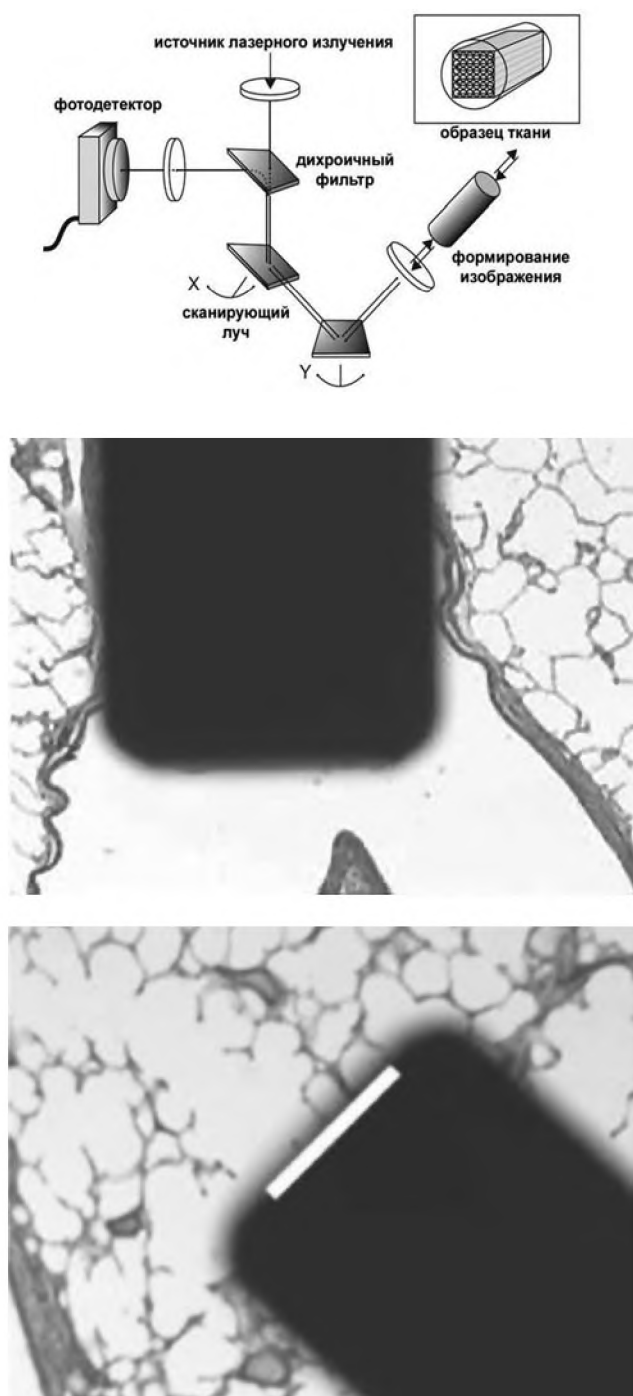


Рис. 1. Схематичное изображение
 а) Системы Cellvizio для исследования легких (Mauna Kea Technologies, Париж, Франция). Изображение позволяет сопоставить относительные размеры зонда диаметром 1,4 мм со структурами дистальных отделов легких:
 б) терминальной бронхиолы
 в) непосредственно системы альвеолярных ходов. Белая полоса соответствует диаметру пучка волокон (600 мкм) [6]

Таким образом, при КЛЭМ можно достигнуть визуализации только тех структур, которые обладают эффектом аутофлуоресценции.

К основным эндогенным флуорофорам биологических тканей относятся флавины, протенины и порфирины. Каждый флуорофор имеет характерные спектры поглощения и эмиссии [7, 8]. При использовании монохроматического света с длиной волны 488 нм возникает свечение биологических субстанций, богатых NADH, липопигментами, а также коллагена и эластина [9].

Процедура проводится с помощью прибора Cellvizio®, выпущенного компанией Mauna Kea Technologies (Париж, Франция). Для исследования состояния бронхолегочной системы применяются зонды Alveoflex, разрешающая способность которых достигает 3,5 мкм, диаметр оптического поля составляет 600 мкм, глубина исследования – 0-50 мкм.

Минизонд проводится через инструментальный канал эндоскопа, минимальный требуемый диаметр инструментального канала, позволяющий провести зонд, должен быть не менее 2,2 мм, что позволяет использовать подавляющее большинство бронхоскопов, представленных на рынке.

Перед проведением КЛЭМ важно осуществить настройку Cellvizio® в соответствии с предписанием, выполнить калибровку зонда, подготовить его к работе. Дезинфекция зонда осуществляется раствором Сайдекс, аналогично ДВУ эндоскопов. КЛЭМ проводится непосредственно во время бронхоскопии, после завершения этапа общего рутинного эндоскопического исследования. По инструментальному каналу проводится лазерный зонд, скользя по бронху, смещается в дистальном направлении до момента визуализации альвеолярных перегородок, подобно проведению биопсийных щипцов для выполнения трансбронхиальной биопсии, т.е. до достижения ощущения слабого сопротивления ткани легкого. Пациенты при этом могут отмечать умеренно выраженное ощущение покалывания в соответствующих отделах грудной клетки. Это сопровождается появлением на экране динамически меняющейся монохромной микроскопической картины, которая может быть записана и воспроизведена для анализа. Учитывая увеличение продолжительности времени диагностической процедуры в интервале от 10 до 30 минут, исследование требует хорошей анестезии, а оптимальным вариантом является наркоз. Наш небольшой опыт демонстрирует необходимость в составе исследовательской бригады двух врачей и ас-

систента, во всяком случае, на этапе освоения метода.

Первое упоминание о применении КЛЭМ относится к 2004 году у больных с колоректальным раком [10]. В дальнейшем данный метод стал применяться для диагностики *in vivo* воспалительных заболеваний кишечника, желчных протоков и двумя годами позже появилась первая публикация о его возможной роли в диагностике патологии дистальных отделов дыхательных путей [11].

Нужно заметить, что до появления КЛЭМ осмотреть бронхи диаметром менее 3 мм с помощью бронхоскопа не представлялось возможным. До настоящего времени эндобронхиальная диагностика патологии *in vivo* более дистально расположенных отделов бронхов и структур паренхимы легкого оставалась невозможной и реализовывалась при патогистологическом исследовании полученных при биопсии фрагментов ткани или косвенно – при цитологическом анализе материала бронхоальвеолярного смыва (лаважа). Определенный прогресс в улучшении глубины осмотра бронхиального дерева был достигнут за счет программ «виртуальной» бронхоскопии при высокоразрешающей компьютерной томографии, однако, пределом визуализации данного метода на нынешнем этапе развития являются терминальные бронхиолы.

Собственный опыт

С мая по октябрь 2011 г. в ФГУЗ КБ № 83 было проведено 25 ациноскопий (альвеоскопий) пациентам в возрасте от 24 до 75 лет с различной патологией со стороны дыхательной системы. По нозологическим формам пациенты распределились следующим образом: саркоидоз – 12, лимфаденопатия без изменений легочной ткани по КТ – 1, бронхиоло-альвеолярный рак – 4, центральный рак нижней доли правого легкого – 1, атрофический бронхит – 1, левосторонняя нижнедолевая пневмония – 1, панлобулярная эмфизема – 1, идиопатический легочный фиброз – 1, периферические образования – 3.

Во время видеобронхоскопии всем пациентам было выполнено последовательное посегментное исследование респираторных отделов с помощью зонда Alveoflex и осуществлены видеозаписи и фотографирование. В дальнейшем мы пытались оценить полученные изображения по ряду ниже приведенных параметров:

1. Визуализация структур респираторной бронхиолы

слой эластических и коллагеновых волокон в сагиттальной и аксиальной плоскостях

бронхиальные железы

- количество,
- диаметр устья (нм),
- наличие кист

Визуализация альвеолярного хода ("альвеолярный рот")

- ширина (нм),
- форма,
- толщина эластических волокон (нм)

2. Визуализация альвеолярных структур

Альвеолы

- альвеолярная структура (сохранена, нарушена частично, нарушена полностью),
- средняя ширина альвеол (диаметры наименьшей и наибольшей),
- форма,
- толщина эластических волокон (нм),

Капилляры

- диаметр (нм),
- характер (извилистость, попадание в поле визуализации би-, трифуркаций),

Межалвеолярные перегородки

- толщина (нм)

Явления дистелектаза

- есть/нет,
- соотношение количества нормальных по объему и спавшихся альвеол

Характеристика "подвижного" (флотирующего) компонента

- Альвеолярные макрофаги количество (встречаются единичные; умеренное количество; занимают все поле зрения),
- Альвеолярный секрет присутствует (в виде пузырьков жидкости различного калибра)/ отсутствует,
- Посторонние включения

Дополнительные находки

Кроме того, мы пытались сравнить изображение, полученное в ходе КЛЭМ с изображениями, получаемыми при световой микроскопии гистологических препаратов.

Полученные результаты

Целью данной публикации мы ставили знакомство врачебной аудитории с новым методом диагностики, поэтому не приводим здесь статистические расчеты и научные выводы,

базирующиеся на строгих научных доказательствах, тем более, что количество проведенных ациноскопий и разнородность патологии не позволяют пока это сделать. Однако у нас уже сложилось определенное мнение, основанное на имеющемся опыте, которым мы хотели бы поделиться.

Поскольку единственным методом получения визуального изображения ацинуса до последнего времени являлась оптическая микроскопия, экстраполяция результатов оптической микроскопии на полученные изображения при КЛЭМ позволяют нам увидеть сходство между выявленными структурами ацинуса и их изменения. Важным аспектом является понимание врачом-морфологом и эндоскопистом

т.н. угла осмотра структур (например, бронхиол), имеющих выраженные отличия в трехмерном измерении. В данном случае разница составляет 90° . В то же время непосредственно визуализация ацинуса в меньшей степени зависит от угла среза и сопоставление данных КЛЭМ и оптической микроскопии осуществить проще. На правом рисунке (фото при КЛЭМ) хорошо виден развитый слой эластических и коллагеновых волокон терминальной бронхиолы, расположенных в сагиттальной плоскости. Слева стенка терминальной бронхиолы представлена в аксиальной плоскости, имеется хорошо развитый косопоперечно ориентированный слой эластина и коллагеновых волокон (рис. 2, 2а).

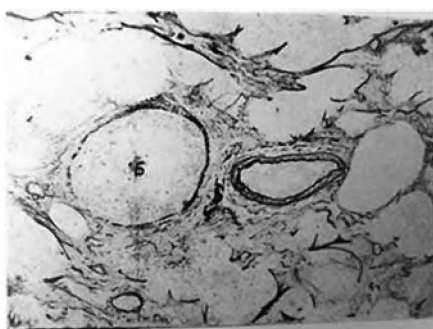


Рис. 2. Терминальная бронхиола с четко выраженным слоем эластических волокон [Б]. Окраска по Вейгерту, об. 6, ок. 6 [12]

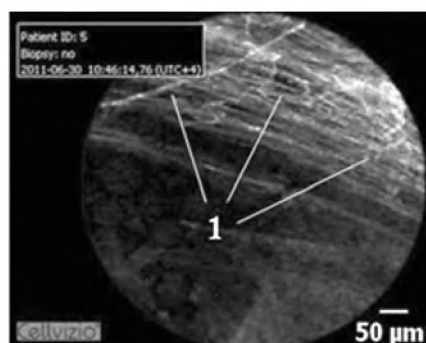
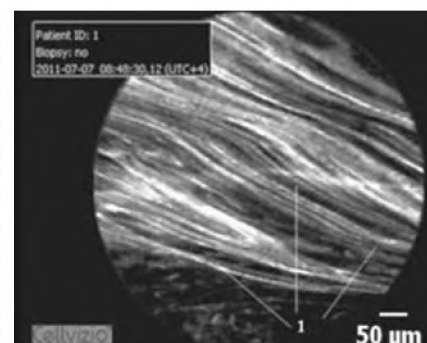


Рис. 2а. Ациноскопия.

Терминальная бронхиола с выраженным слоем эластических волокон [1]



При изучении изображений КЛЭМ мы отметили повторяющиеся структуры овальной или округлой формы, не меняющие своего размера, средним диаметром около 200 микрон, что соответствует вестибулярному отделу респираторной бронхиолы 3-го порядка. Важным моментом, позволяющим нам обосновать это суждение, является то, что вслед за изображением стенки бронхиолы при проведении датчика в дистальном направлении визуализируются ячеистые структуры, представленные взаимопересекаемыми волокнами эластина, что довольно часто предваряется овальной структурой, являющейся, судя по всему, вестибулярным отделом или «альвеолярным ртом» (рис. 3).

Попадание эластического волокна альвеолы в поле зрения зависит от того, насколько параллельна сканирующая поверхность зонда Alveoflex этому пучку, и если пучок света проходит перпендикулярно одному такому пучку, то соседняя альвеола обычно визуализируется

в ином направлении, и ее эластические волокна заметны в виде мелких сегментов (рис. 4).

Величина и характер извилистости видимых сегментов эластических волокон зависят от того, в каком состоянии растяжения находится альвеола в момент визуализации (КЛЭМ) или фиксации материала (оптическая микроскопия). Если она была сильно и быстро растянута, то в поле зрения/срез попадают очень мелкие сегменты тонких волокон, не считая тех редких в препарате участков, где поле зрения/срез совпадает с поверхностью растянутой альвеолы и, следовательно, параллелен эластическому пучку. Если альвеола находилась в состоянии полуспада, что характерно для ателектаза (физиологического или остро возникшего, патологического), то в поле зрения/срез попадает множество скрученных спиралевидных сегментов эластики, как бы нагромождающихся друг на друга. Весьма своеобразен вид эластина при длительном растяжении, например при эмфиземе [12, 13].

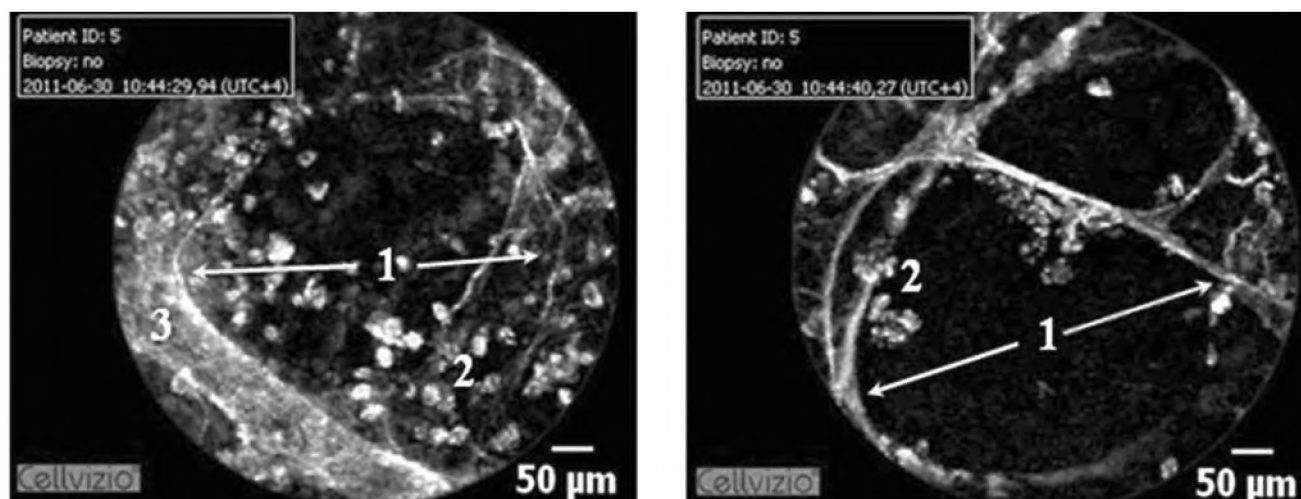


Рис. 3. Ациноскопия. Преддверие альвеолы.

1 – просвет преддверия альвеолы, 2 – альвеолярные макрофаги, 3 – сосуд в межальвеолярной перегородке

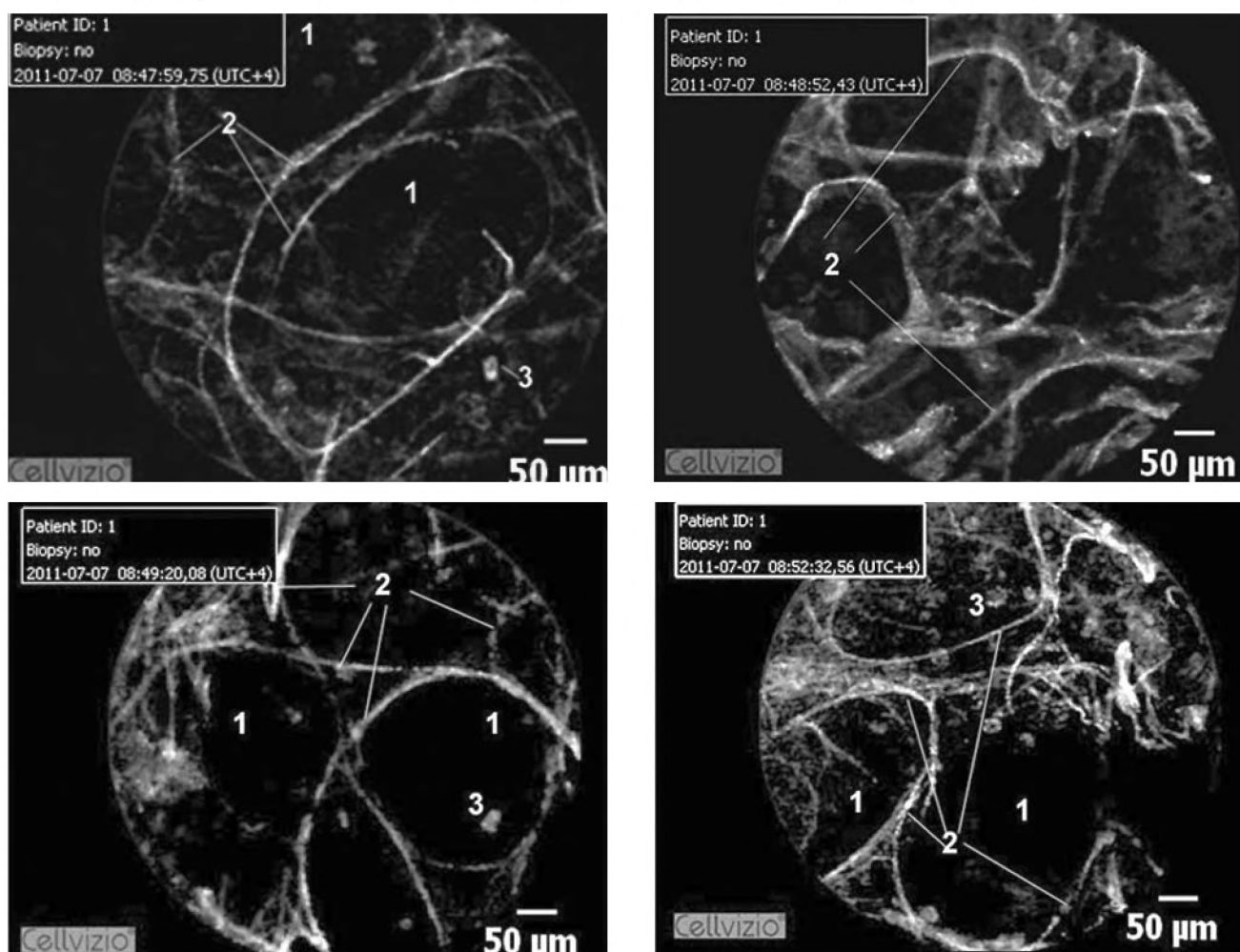


Рис. 4. Ациноскопия у пациентки 73 лет.

1 – просвет альвеолы, 2 – эластические волокна, 3 – альвеолярный макрофаг

Патологические процессы легких, захватывающие непосредственно паренхиму, могут проявляться на уровне ацинуса дистелектатическими изменениями. При световой микро-

скопии для этого явления характерны деформация и извитость эластиновых и мышечных волокон, утрата четких границ округлых полостей ацинуса, сужение альвеолярных ходов

(рис. 5а). Аналогичная картина отмечена при КЛЭМ пациента с пневмонией.

Хорошо виден нарушенный «рельеф» строения и расположения эластиновых волокон, который мы назвали «альвеолярным ветром» (рис. 5б).

Существенной структурой альвеолярных



Рис. 5а. Участок дистелектаза. Множество скрученных спиралевидных участков эластики, попавших в срез в разных направлениях. Резорцин-фуксин по Вейгерту. Об. 20, ок. 10 [12]

перегородок являются кровеносные сосуды в виде капилляров (рис. 6), густо оплетающих стенки воздушных пузырьков. Капилляры проходят внутри альвеолярной перегородки, обеспечивая каждые 2 соседние альвеолы. Изменение величины альвеол ведет за собой и изменение просвета капилляров.

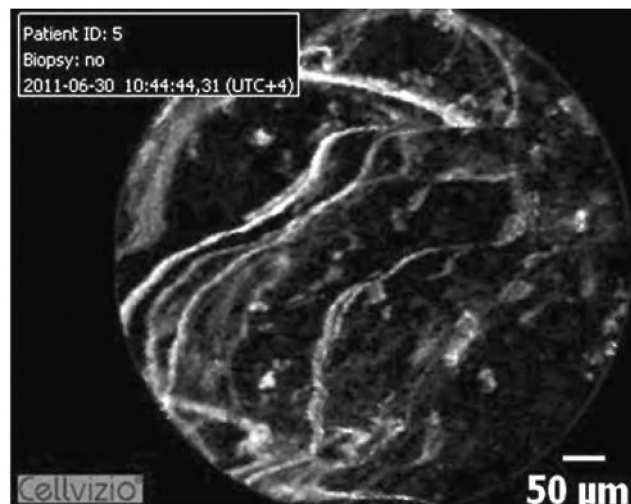


Рис. 5б. Альвеоскопия. Участок дистелектаза. Виден нарушенный «рельеф» строения и расположения эластиновых волокон

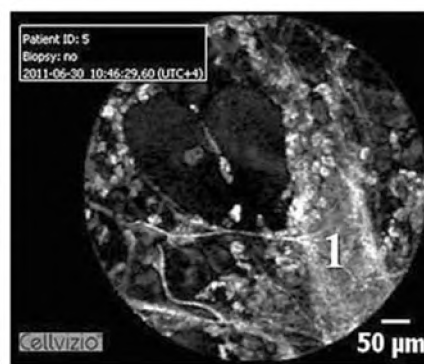
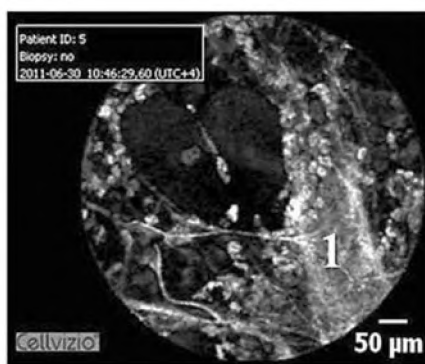
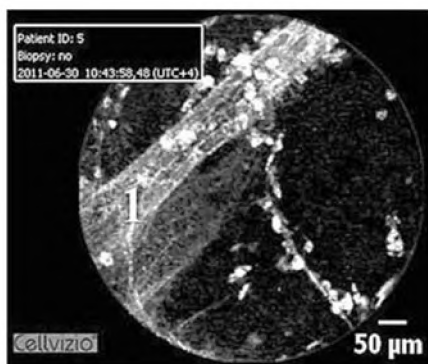


Рис. 6. Вид легочных сосудов при КЛЭМ.

Капилляры [1] ацинарного аппарата представлены хорошо выраженными продольно ориентированными структурами, имеющими дихотомическое ветвление, включают в себя эластиновый компонент. Изменения диаметра в зависимости от фаз дыхания не обнаружено. Изначальная версия о возможности определения кровотока нами не была подтверждена, вероятно, это обусловлено различием спектров накопления эритроцитов.

Нами также проведено КЛЭМ нативного материала резецированного язычкового сегмента легкого без патологических изменений у пациента с плоскоклеточной аденокарциномой с целью визуализации структур висцеральной плеврой (рис. 7).

В просвете альвеол большинства из исследованных методом КЛЭМ пациентов мы увидели пузырьки, меняющие свой размер и форму, соединяясь и разделяясь в динамике наблюдения. Мы сделали вывод, что это капельки секрета (рис. 8).

Место КЛЭМ в визуализации альвеолоцитов и пневмоцитов остается недостаточно ясным. В то же время строение базальной мембраны, включающей коллаген IV типа, ламинины и сульфатные протеоглики, дает основание для их определения представленным методом.

Пожалуй, самой «узнаваемой» и часто встречаемой структурной единицей при альвеоскопии является альвеолярный макрофаг (альвеолярный фагоцит, легочный макрофаг). Это одноядерная клетка, локализуемая в

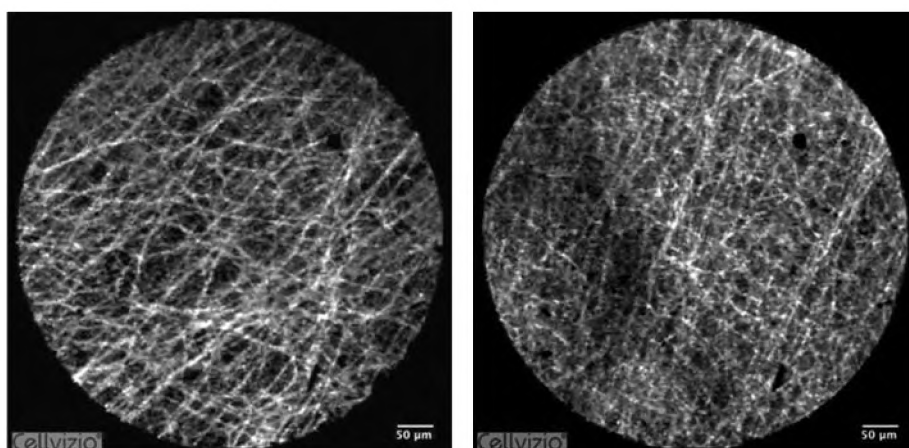


Рис. 7. Вид висцеральной плевры при КЛЭМ. Исследование фрагмента резецированного легкого у пациента с центральным раком. Отмечается хорошо развитая густая сеть эластиновых волокон, отсутствие форменных элементов.

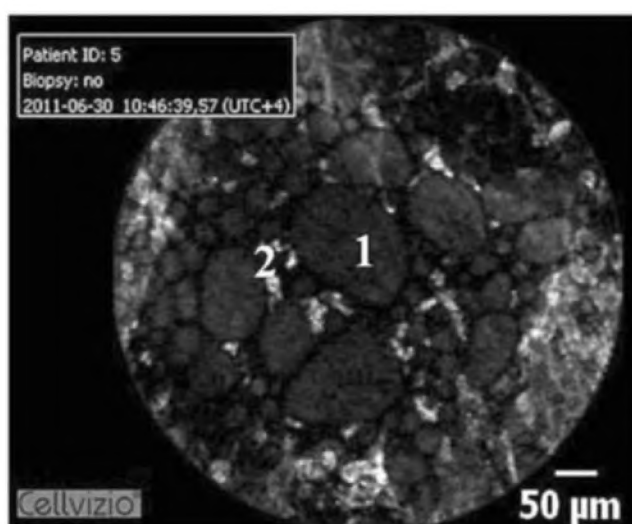


Рис. 8. Альвеоскопия. Видны капельки секрета [1] и макрофаги [2] в просвете альвеолы

просвете альвеол (рис. 9 а, б, в), характеризующая эксцентрично расположенным полиморфным ядром с хорошо заметным ядрышком. Из всех легочных макрофагов около 90-93% – свободные альвеолярные макрофаги и лишь 7% – интерстициальные макрофаги.

Есть ли перспективы?

В любой легочной клинике вопрос верификации диагноза солитарных образований легких, диссеминированных или интерстициальных процессов – один из наиболее трудных и не всегда решаемых малоинвазивными методами. Торакоскопическая или открытая биопсия легких может быть выполнена не у всех пациентов. Кроме того, существуют риски осложнений после подобных вмешательств. Таким образом, появление нового щадящего метода, теоретически позволяющего приблизиться к правильному диагнозу, представляется весьма перспективным. Однако на сегодняшний день

вопрос роли и места данной технологии в диагностических алгоритмах при патологии легких еще далек от окончательного решения. В клиниках, обладающих техническими возможностями конфокальной эндомикроскопии дыхательных путей (а таких в мире совсем немного), главным образом, осуществляется наработка опыта, анализ накопленных данных, описание возможных дифференциальных признаков полученных визуальных изображений. Не случайно на момент подготовки данного материала опубликована всего одна работа, касающаяся диагностики конкретной и весьма редкой патологии – альвеолярного легочного протеиноза, при котором у единственного больного в просвете альвеол были обнаружены флуоресцирующие гомогенные комплексы, не встречающиеся при других патологических процессах [15].

Мы предполагаем, что данный метод может иметь диагностическую ценность при болезнях, сопровождающихся изменениями сосудов ацинуса (васкулиты), появлением в просвете бронхиол и альвеол грануляционной ткани (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией), инородных масс или клеточных элементов (амилоидоз, протеиноз легких, бронхиоло-альвеолярный рак), деструкцией эластического каркаса (эмфизема). Возможно, что в будущем для дополнительной визуализации потребуется эндобронхиальное или системное введение флуоресцирующих агентов, однако такого опыта пока еще нигде нет.

Кроме того, технология КЛЭМ, вероятно, может помочь в навигации трансbronхиальной биопсии [16], позволяя предсказать оптимальное направление проведения биопсийных щипцов к патологически измененной зоне, выполнить архивирование изображения и в реальном

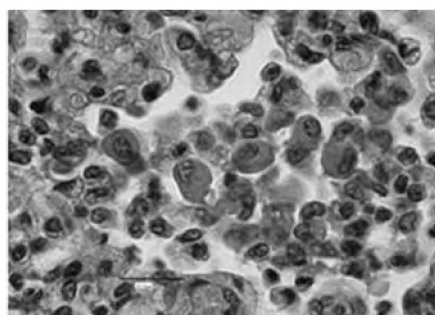


Рис. 9а. Макрофаги в просветах альвеол. Полутонкий срез, окраска азуром II, x800 [14]

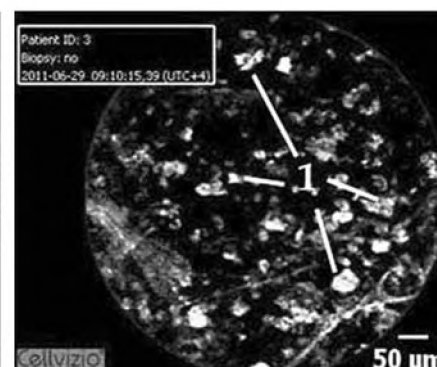
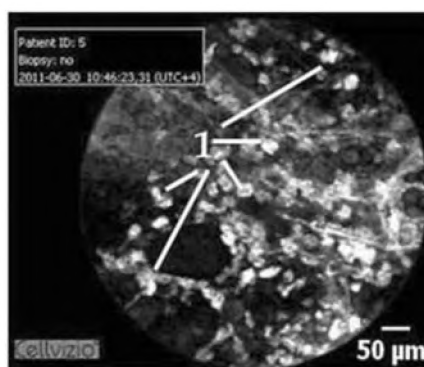


Рис. 9 б, в. Альвеоскопия. Альвеолярные макрофаги в просвете альвеол

времени сделать предварительное заключение. Вслед за этим исследователь выполняет щипцовую биопсию для верификации диагноза на патоморфологическом уровне. Представляется перспективным использование специального набора, включающего в себя тонкие щипцы и катетер, через который последовательно можно провести зонд Alveoflex для предварительной зоны оценки последующей биопсии, а затем – цапку для забора материала. Это позволит прецизионно сопоставить данные при КЛЭМ и гистологическом исследовании и увеличить диагностическую ценность новой методики.

Нужно отметить, что визуальная картина, которую получает бронхолог при исследовании, весьма далека от традиционных эндоскопических изображений трахеобронхиального дерева и в большей степени понятна специалистам в области микроскопии. Именно поэтому для решения вопросов интерпретации данных мы считаем необходимым привлекать морфологов.

Несмотря на то, что технология КЛЭМ доступна уже в течение 5 лет, до настоящего времени она не вышла на уровень практического применения. Это связано, по-видимому, с рядом не решенных пока проблем.

Во-первых, стандартная КЛЭМ позволяет визуализировать лишь те элементы, которые имеют собственную аутофлюоресценцию, а их не так много: альвеолярные макрофаги, эластические волокна, сосуды, некоторые белковые включения.

Во-вторых, отсутствует стандартная методика проведения исследования. Не вполне понятно, какое количество ацинусов/альвеол нужно осмотреть, чтобы иметь определенную картину, позволяющую сделать конкретные выводы о диагнозе.

В-третьих, до сих пор не описаны качественные и количественные характеристики нормальных и патологически измененных ацинусов при гетерогенных заболеваниях легких.

В-четвертых, из-за мозаичности поражения легких при большинстве болезней, нельзя быть точно уверенным, что датчик находится в зоне патологии, поскольку его проведение осуществляется «вслепую».

Все эти проблемы требуют научных и новых технологических решений. На сегодняшний день нельзя полностью исключить, что данная методика не найдет выхода в клиническую практику, как не получила развития при патологии легких электронная микроскопия.

Заключение

Метод альвеоскопии, основанный на принципе лазерной конфокальной эндоскопии, позволяет в реальном режиме времени *in vivo* выполнить оценку состояния респираторного компартмента легких, визуализируя структуры с разрешением от 1 до 3,5 микрон. Однако на сегодняшний день еще рано говорить о возможности клинического применения данной технологии, что обусловлено недостаточной специфичностью выявляемых изменений и трудностью интерпретации полученных данных.

Отсутствие стандартов качественной и количественной оценки визуальных изображений ацинуса в процессе КЛЭМ требует проведения серьезной исследовательской работы на основе анализа большого количества материала у гетерогенных категорий пациентов. Надеемся, что в ближайшие годы мы получим ответы на те вопросы, которые пока ограничивают распространение конфокальной лазерной эндоскопии дыхательных путей.

Литература

1. Kwon RS, Wong Kee Song LM, Adler DG et al. Endocytoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:610-613.
2. Neumann H, Fry LC, Bellutti M et al. Double-balloon enteroscopy-assisted virtual chromoendoscopy for small-bowel disorders: a case series. *Endoscopy.* 2009;41:468-471.
3. MacAulay C, Lane P, Richards-Kortum R. In vivo pathology: microendoscopy as a new endoscopic imaging modality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 595-620.
4. Thiberville L, Bourg-Heckly G, Peltier E, Cave C. Per-endoscopic alveolar imaging using fluorescent confocal fibered microscopy. *Eur Respir J* 2006; 28: Suppl. 50, 155s-156s.
5. Vincent P, Maskos U, Charvet I, et al. Live imaging of neural structure and function by fibred fluorescence microscopy. *EMBO Rep* 2006; 7: 1154-1161.
6. Thiberville L, Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swirc S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy // *Eur Respir J* 2009; 33: 974-985.
7. Gabrecht T, Andrejevic-Blant S, Wagnières G. Blue-violet excited autofluorescence spectroscopy and imaging of normal and cancerous human bronchial tissue after formalin fixation. *Photochem Photobiol* 2007; 83: 450-458.
8. Matthieu Zellweger. Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously – induced and endogenous fluorophores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer. Lausanne, Fevrier 2000.
9. Toshima M, Ohtani Y, Ohtani O. Three-dimensional architecture of elastin and collagen fiber networks in the human and rat lung. *Arch Histol Cytol* 2004; 67: 31-40.
10. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology.* 2004;127:706-713.
11. St Croix CM, Leelavanichkul K, Watkins SC. Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:834-840.
12. Некоторые вопросы патологии легких / Под ред. И.К. Есиповой. Издательство сибирского отделения АН СССР Новосибирск. 1962.
13. Black PN, Ching PS, Beaumont B, Ranasinghe S, Taylor G, Merrilees MJ. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 998-1004.
14. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.: Издательство РАМН. 2005. 384 с.
15. Salaün M., Roussel F, Hauss P-A., Lachkar S., Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy // *Eur Respir J* 2010; 36: 451.
16. Le Goualher, A. Perchant, M. Genet, C. Cave, B. Viellerobe, F. Berier, et al. Towards optical biopsies with an integrated fibered confocal fluorescence microscope // *Lecture Notes in Computer Science* 3217(II): 761-768, Springer (Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention), 2004.

Информация об авторах:

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель главного врача КБ № 83 ФМБА России по научной работе, д.м.н.
Тел.: {495} 395-05-11, e-mail: averyanovav@mail.ru

Данилевская Олеся Васильевна – врач-эндоскопист отделения эндоскопии КБ № 83 ФМБА России,
ст.н.с. лаборатории клинической и экспериментальной хирургии ОКМ НИМСИ МГМСУ, e-mail: danless@mail.ru

Сазонов Дмитрий Валерьевич – зав. эндоскопическим отделением КБ № 83 ФМБА России, к.м.н., e-mail: dvsazonov@mail.ru

Кузовлев Олег Петрович – главный врач КБ № 83 ФМБА России, засл. врач РФ, д.м.н., проф.

Забозлаев Федор Георгиевич – профессор кафедры патологической анатомии РМАПО,
зав. патологоанатомическим отделением КБ № 83 ФМБА России, д.м.н.

Сотникова Анна Геннадьевна – врач пульмонолог КБ № 83 ФМБА России

ПРОБЛЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Ю.В. Иванов, Н.А. Соловьев, М.И. Абушенко

ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА России, Москва

Представлены результаты комплексного лечения 30 больных с субтотально-тотальным смешанным инфицированным панкреонекрозом. Проанализирована финансово-экономическая составляющая комплексного лечения заболевания. Освещен ряд организационных вопросов, возникающих при оказании медицинской помощи больным с панкреонекрозом.

Ключевые слова: панкреонекроз, финансирование лечения, организация лечебно-диагностического процесса, реабилитация.

THE PROBLEMS OF COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH PANCREATONECROSIS

Ivanov Yu.V., Solov'ev N.A., Abushenko M.I.

The results of complex therapy of 30 patients with subtotal combined infected pancreatonecrosis are offered. It is analyzed the financial and economic components of complex treatment of the disease. Organization questions of the medical care to the patients with pancreatonecrosis are considered.

Keywords: pancreatonecrosis, financing of treatment, organization of treatment and diagnosis, rehabilitation.

Введение

В настоящее время лечение больных с панкреонекрозом (ПН) продолжает оставаться одним из самых сложных и дискуссионных вопросов ургентной хирургии органов брюшной полости, что обусловлено его широким распространением и высокой летальностью. У 50-60% больных ПН, несмотря на интенсивное лечение, происходит инфицирование очагов некротической деструкции [1, 2]. Инфекционные осложнения составляют 80% причин смерти больных с ПН. Именно эти пациенты представляют наибольшую проблему в диагностическом, лечебном, организационном и экономическом аспектах.

Сложными задачами у больных ПН являются определение степени деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и выбор оптимальной тактики лечения [3]. Трудность прогнозирования течения заболевания, развития гнойно-некротических осложнений обуславливают необходимость совершенствования и унификации лечебно-диагностического алгоритма при различных формах ПН. Кроме того, непосред-

ственное влияние на результаты лечения больных с ПН оказывают организационные и экономические факторы, присущие каждому конкретному лечебному учреждению.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты лечения 30 больных с субтотально-тотальным смешанным инфицированным ПН. Из них, мужчин – 22 (73,3%), женщин – 8 (26,7%). Возраст больных варьировал от 29 до 56 лет, составив в среднем $41,2 \pm 5,7$ лет. По этиологическому фактору у 24 (80%) пациентов наблюдали алиментарный (алкогольный) ПН, а у 6 (20%) – билиарный. У 19 больных (63,3%) имелись сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. 4 (13,4%) пациента поступили в клинику в течение первых 3-х суток, 16 (53,3%) – на 4-7-е сутки, 7 (23,3%) – на 8-10-е сутки и 3 (10%) переведены из других лечебных заведений спустя 10 суток от начала заболевания.

В работе использовали клинико-морфологическую классификацию острого панкреати-

та, утвержденную на IX Всероссийском съезде хирургов (Волгоград, 2000 г.) и системы интегральной оценки тяжести состояния и прогноза: Ranson, Apache-II.

Диагноз ПН устанавливали на основании анамнеза заболевания, жалоб больного, данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований, оперативного вмешательства (лапароскопия/лапаротомия). Во всех случаях имела гистологическая верификация диагноза.

Основные диагностические мероприятия включали в себя:

1. Визуализацию масштаба и характера поражения ПЖ и забрюшинной клетчатки (УЗИ, КТ, лапароскопия);

2. Идентификацию инфицирования (микробиологическое исследование пунктата);

3. Динамическую объективную оценку тяжести состояния больных с помощью различных интегральных систем (Ranson, APACHE-II и др.);

4. Программную диагностику возникающих осложнений ПН.

Алгоритм комплексного инструментального обследования включал последовательное выполнение рентгенографии грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости, гастродуоденоскопию, лапароскопию, а также пункционно-аспирационную биопсию ПЖ под контролем УЗИ или КТ (по показаниям).

Как правило, проводили мультифокальную биопсию, т.е. материал забирали из двух и более отделов ПЖ и зоны сальниковой сумки иглой типа Chiba и Angiomed G 19-20-21 с тангенциальным расположением биопсийного адаптера на конвексном датчике 3,5-7,5 МГц. Забор клеточного материала из зоны ПЖ производили без контаминации его флорой желудка. После получения микробиологических данных антибактериальную терапию проводили с учетом чувствительности спектра идентифицированной микрофлоры к антибиотикам. Всем пациентам назначали антибактериальные средства, как правило фторхинолоны и карбопенемы.

Комплексную терапию больных ПН проводили по следующим направлениям:

1. Индивидуальная тактика лечения ОП в зависимости от его этиологии (автономный или билиарный)

2. Купирование болевого синдрома (эпидуральная анестезия)

3. Зондирование и аспирация желудочного содержимого

4. Интенсивная терапия (направлена на восстановление гемодинамики, регидратацию, коррекцию нарушений КОС, поддержание оптимального уровня доставки кислорода)

5. Блокада секреторной функции ПЖ (октреотид)

6. Антибактериальная терапия

7. Нутритивная поддержка

8. Противоязвенная терапия

9. Экстракорпоральная детоксикация (низкопоточная гемофильтрация)

10. Иммунокоррекция (пентаглобин, ронколейкин)

11. Хирургическое лечение (лапароскопия/лапаротомия)

12. Своевременное выполнение программных санационных релапаротомий у больных с гнойными осложнениями панкреонекроза.

Лечение всех больных панкреонекрозом начинали в отделении реанимации. Показанием к хирургическому лечению считаем: инфицированный панкреонекроз и/или панкреатогенный абсцесс, наличие флегмоны или некроза забрюшинной клетчатки, гнойного перитонита [4, 5].

При панкреатогенном (ферментативном) перитоните выполняли лапароскопическую санацию и дренирование брюшной полости. При распространенных формах ПН применяли открытый метод дренирующих операций для программных санаций забрюшинного пространства через сформированную оментобурсостому. Сроки санационных релапаротомий зависели от клинического течения заболевания, однако чаще они выполнялись через 3-5 суток. При ограниченном панкреонекрозе выполняли, как правило, транскутанное дренирование гнойных очагов под контролем УЗИ или КТ.

Для экстракорпоральной детоксикации использовали аппарат "PrismaFlex" фирмы Гамбра-Медикал (рис. 1).

Результаты и обсуждение

У всех больных ПН, поступивших в клинику в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, наблюдали следующие основные клинические синдромы: болевой, перитонеальный, динамической кишечной непроходимости и гемодинамических расстройств.

Наиболее достоверными лабораторными методами в диагностике ПН оказались: уровень амилазы и ЛДГ в сыворотке крови, С-ре-



Рис. 1. Общий вид аппарата "PrizmaFlex" для проведения низкопоточной гемофильтрации

активный белок (как маркер ПН), уровень про-кальцитонина (как маркер инфицирования), а инструментальными – УЗИ и КТ с внутривенным болюсным контрастированием; тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ или КТ контролем с микробиологическим исследованием и лапароскопия.

Интенсивный болевой синдром, быстро прогрессирующая желтуха, отсутствие желчи в ДПК при ЭГДС, признаки билиарной гипертензии при УЗИ свидетельствовали о наличии вклиненного камня БДС. В таких случаях было показано срочное восстановление пассажа желчи и панкреатического сока, оптимальным методом достижения которого служит ЭПСТ (по возможности без ЭРХПГ). Считаем, что ЭГДС следует применять во всех случаях неясного диагноза, требующего исключения патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при подозрении на ущемление камня в БДС. Вместе с тем, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) при ПН показана только при наличии механической желтухи [6].

В отличие от УЗИ или КТ, пункция ПЖ под лучевым контролем, с последующим микроскопическим и микробиологическим исследованием материала, позволяет достоверно подтвердить инфицированный ПН. Инфицирование изначально стерильных зон ПН обусловлено транслокацией условно-патогенной микрофлоры эндогенного внутрикишечного происхождения в результате развития динамичес-

кой кишечной непроходимости. Накопленный нами опыт показывает, что тонкоигольная пункционно-аспираторная биопсия – сравнительно безопасный и высокоэффективный метод инструментальной диагностики ПН.

При поступлении всем 30 больным ПН произведена лечебно-диагностическая лапароскопия, шестерым выполнено наложение чрескожной чреспеченочной холецистостомы с целью декомпрессии желчевыводящих путей. Еще 3 пациентам чрескожная чреспеченочная холецистостома установлена под контролем УЗИ в более поздние сроки в связи с появлением билиарной гипертензии. Лапароскопию применяли для верификации формы, распространенности ПН, дренирования брюшной полости при ферментативном перитоните или для выполнения лапароскопической холецистостомии при гипертензии в желчных протоках и механической желтухе (рис. 2).

При лапароскопии выявляли следующие достоверные (геморрагический выпот с повышенной активностью панкреатических ферментов, пятна стеатонекроза на брюшине и большом сальнике, изменение внешнего вида ПЖ при панкреатоскопии) и косвенные (гиперемия и вздутие желудочно-ободочной связки, увеличение желчного пузыря без признаков воспаления, оттеснение желудка к передней брюшной стенке, геморрагическая имбибиция желудочно-ободочной связки, корня брыжейки тонкой кишки или забрюшинной клетчатки, парез и синюшность поперечно-ободочной кишки, гиперемия брюшины, изменение круглой связки печени) признаки ПН.



Рис. 2. Лапароскопическое дренирование желчного пузыря и брюшной полости при ПН.

Открытые операции включали выполнение верхне-срединной лапаротомии, бурсоментостомии, некрсеквестрэктомии, санации и дренирования сальниковой сумки и брюшной полости. При наличии забрюшинной флегмоны или абсцесса операцию дополняли внебрюшинным (люмботомический доступ) вскрытием и дренированием гнойного очага (рис. 3).

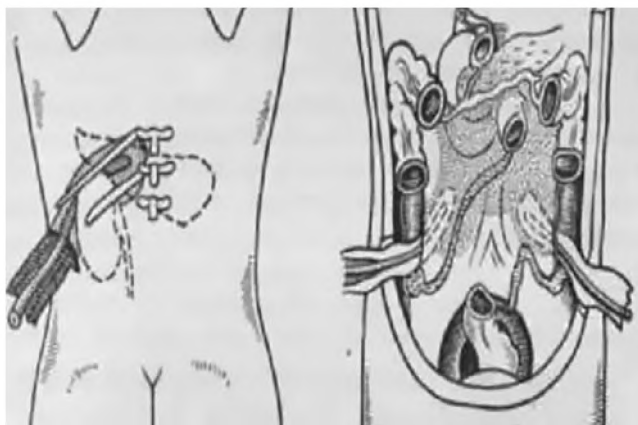


Рис. 3. Стандартные схемы дренирования забрюшинного пространства при флегмонах и абсцессах

Через дренажи, расположенные в сальниковой сумке, налаживали проточно-промывную систему с активной аспирацией. Используя открытый метод дренирующих операций при панкреонекрозе, мы исходили из следующего: 1) при первичном вмешательстве невозможно выполнить полноценную некрэктомию как в связи с отсутствием четкой демаркации зоны некроза, так и вследствие опасности фатального кровотечения и чрезмерного увеличения травматичности вмешательства; 2) длительное проточно-промывное дренирование часто оказывается неэффективным в связи с тем, что плотная соединительная строма ПЖ препятствует секвестрации некрозов и их отхождению. Остающиеся некротические ткани часто способствуют прогрессированию воспалительного процесса. В связи с этим отдаем предпочтение открытым операциям, обеспечивающим программные ревизии и санации через оментобурсостому. Тактические режимы повторных операций в процессе лечения менялись от программируемых ревизий и санаций «по программе» в ранние сроки до вынужденных ревизий и санаций «по требованию» в более поздние сроки заболевания (рис. 4). Следует отметить, что обычно после 5-6 санационных релапаротомий развивается выраженный инфилтративно-спаечный процесс в брюшной



Рис. 4. Интраоперационный вид поджелудочной железы [А], некроз жировой ткани селезеночного изгиба толстой кишки [Б] при тотальном ПН

полости, не позволяющий дальнейшее выполнение санаций. Поэтому считаем важным каждый раз проводить тщательную и полноценную санацию патологических очагов (рис. 5).

При выполнении санационных релапаротомий мы накладываем швы только на кожу с подкожно-жировой клетчаткой, что улучшает вентиляционные функции легких, позволяет избежать прорезывания швов апоневроза, а последующая операция по устранению послеоперационной грыжи намного проще в техническом исполнении, чем при деформированном с прорезанными краями апоневрозе [7]. Неоднократные санационные релапаротомии могут приводить к образованию хрящевидной ткани (оссификатов) по краям раны, что, вероятно, обусловлено контактом токсического выпота из брюшной полости с мягкими тканями передней брюшной стенки (рис. 6).

Количество санационных релапаротомий у одного пациента колебалось от 2 до 8. Этапные санационные вмешательства представляются

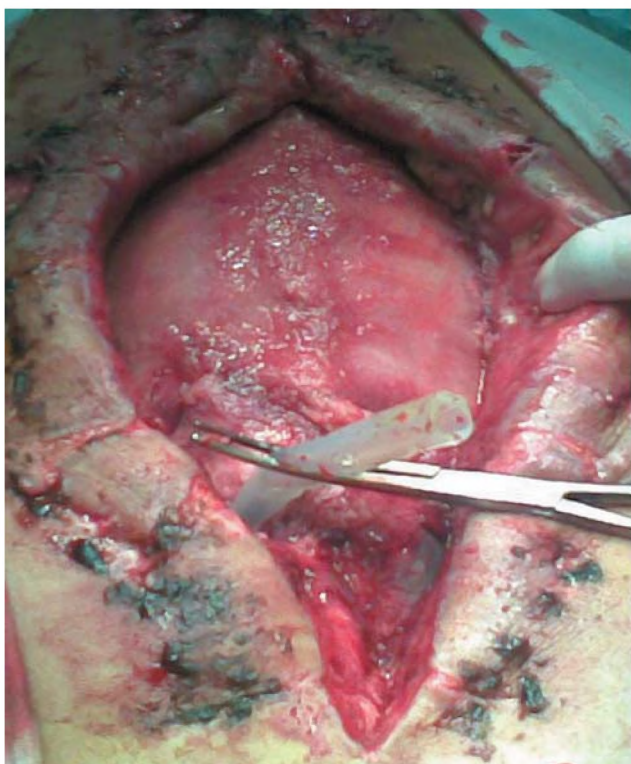


Рис. 5. Спаечный процесс в брюшной полости после неоднократных программируемых санаций.

нам более перспективными по сравнению с одномоментными закрытыми операциями, так как позволяют более полноценно контролировать течение гнойно-некротического процесса в ПЖ и парапанкреатической клетчатке.

Проведенный анализ хирургического лечения больных ПН позволил установить следующие особенности:

1. Тактика ведения пациентов со стериль-

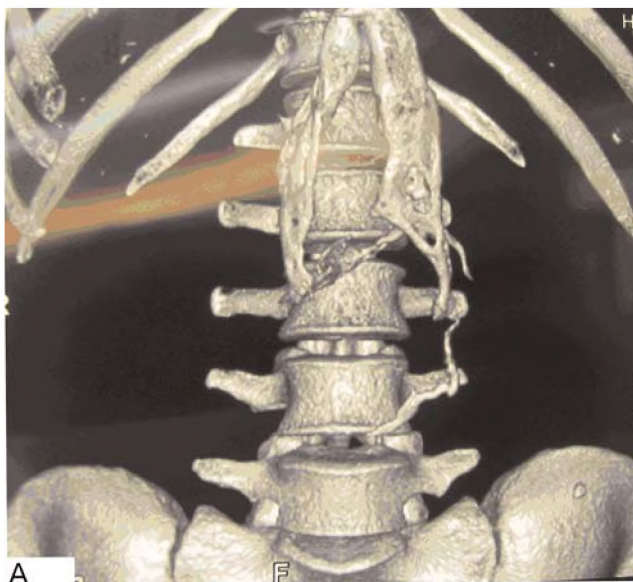
ным ПН должна быть консервативной. Хирургическое вмешательство проводится только в определенных случаях;

2. Инфицированный ПН с клиническими признаками сепсиса является абсолютным показанием к хирургическому лечению;

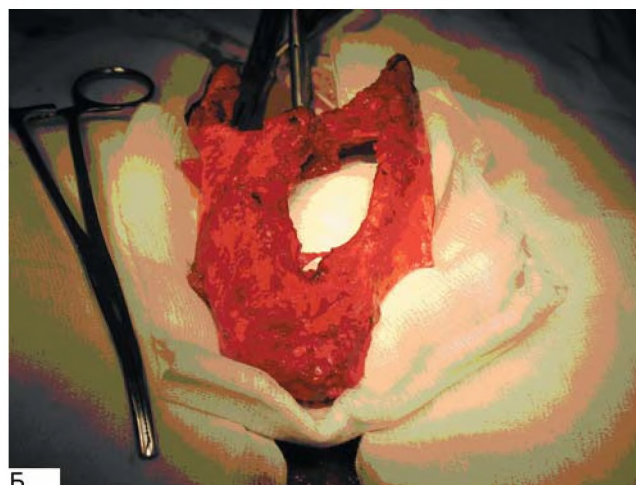
3. Ранняя операция в течение 14 дней после начала болезни не рекомендуется у пациентов с ПН, если нет строго определенных показаний;

4. Хирургические методы лечения ПН должны носить органосохраняющий характер, заключающийся в опорожнении или некрэктомии, с соответствующим послеоперационным ведением, направленным на максимальную эвакуацию ретроперитонеальной некротической ткани и выпота.

Диагноз ПН является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов, создающих эффективную бактерицидную концентрацию в зоне поражения со спектром действия относительно всех этиологически значимых возбудителей [8]. Фактор эффективности должен доминировать по отношению к фактору стоимости. Продолжительность антибактериальной терапии определяется сроками полного регресса симптомов системной воспалительной реакции. Антибактериальную терапию, как правило, начинали с внутривенного введения цефалоспоринов III-IV поколения в комбинации с метронидазолом или проводили монотерапию имипенемом/циластатином. В последующем состав антибактериальной терапии зависел от результатов микробиологического исследования и определения чувствительности микроорганизмов к анти-



А



Б

Рис. 6. Компьютерная томограмма: образование оссификатов по периметру апоневроза [А], макропрепарат иссеченного оссификата [Б].

бактериальным препаратам. Наиболее рациональным и эффективным считаем проведение комбинированной антибиотикотерапии.

Учитывая выраженные метаболические и функциональные расстройства, наличие синдрома кишечной недостаточности, в послеоперационном периоде проводили нутритивную поддержку, обеспечивающую восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Питательные смеси (берламин, нутризон, нутрилан, нутридринк и др.) вводили через назо-юнальный зонд, установленный дистальнее связки Трейца, эндоскопическим способом или во время операции. Режим энтерального питания – стартовый по темпу и объему, с постепенным переходом от глюкозо-солевых растворов и химусоподобных смесей к олигомерным питательным смесям в возрастающих концентрациях 5-10-20% [9]. Энтеральное питание начинали при разрешении динамической кишечной непроходимости, небольшом количестве отделяемого по желудочному зонду.

При использовании октреотида отмечено значительное снижение количества эпизодов кровотечения из острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, а также увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Применение октреотида позволяло стойко подавить ферментную токсинопродукцию в ПЖ [10].

Проведение пролонгированной эпидуральной анестезии приводило к блокаде сегментарных, чувствительных и двигательных нервных волокон и тем самым надежно устраняло боль.

Наряду с обезболивающим эффектом продленная эпидуральная анестезия способствовала восстановлению перистальтики, снижению ферментативной активности ПЖ, улучшению кровотока в ПЖ, устранению спазма билиарных и панкреатических протоков, раннему регрессу воспалительных процессов.

В наших случаях использование систем интегральной оценки тяжести состояния и прогноза (Ranson, Apache-II) показало их невысокую значимость и достоверность (менее 50%) в клинической практике. В большинстве случаев тяжесть состояния пациента, рассчитанная с помощью шкалы Ranson и Apache-II, не совпадала с его объективным статусом. Наиболее достоверными факторами прогнозирования течения ПН оказались: активность в динамике заболевания С-реактивного белка, нейтрофилов, прокальцитонина, данные УЗИ и КТ брюшной полости, выделяемая микрофлора. С целью оценки динамики процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве УЗИ выполняли через каждые 2-3 суток, а КТ не реже 1 раза в неделю (рис. 7).

К неблагоприятным прогностическим признакам прогрессирования ПН относим:

1. Раннее развитие выраженного болевого и перитонеального синдромов
2. Распространение болей на 2-3 сутки от начала заболевания из верхней половины живота вниз, на область мезогастрия, в боковые или нижние отделы живота
3. Динамическая кишечная непроходимость сохраняется через 5-7 сут после начала лечения

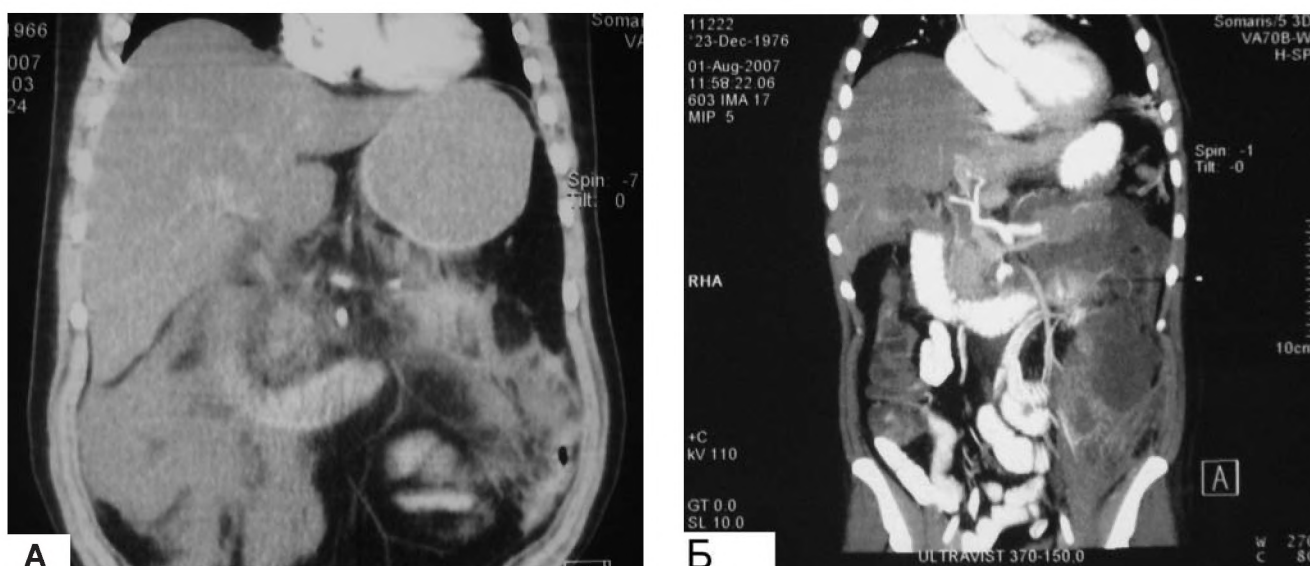


Рис. 7. Компьютерная томограмма при субтотальном инфицированном ПН, забрюшинной флегмоной справа (А) и слева (Б).

4. Несоответствие интенсивности перитонеального синдрома и выраженных болевых ощущений

5. Длительно некупирующийся перитонеальный синдром

6. Повышение ферментативной активности в экссудате в динамике

7. Многократная рвота

8. Объем содержимого желудка на 2-3 сутки от начала заболевания превышает 1000 мл

9. Рано возникающая и длительно сохраняющаяся тахикардия

10. Рано возникающий «гипертензивный криз» или падение АД

11. Раннее и значительное снижение ЦВД

12. Раннее появление и длительное сохранение признаков нарушения периферической микроциркуляции в коже (фиолетовые пятна, цианоз, акроцианоз, бледность).

Послеоперационные осложнения возникли у всех 30 пациентов. Всего отмечено 55 осложнений, из них 13 местных и 42 – общих (рис. 8). Среди местных осложнений наблюдали: внутрибрюшное кровотечение из эрозированных сосудов ПЖ – 3 (произведено ушивание сосудов и тампонирующее с эффектом); образование внутренних толстокишечных (2) и тонкокишечного (1) свищей (закрылись самостоятельно на фоне консервативной терапии); межкишечный абсцесс брюшной полости (1) и флегмона (2) забрюшинной клетчатки (выполнено вскрытие и дренирование абсцесса, флегмон); механическая желтуха – 1 (произведено

дренирование холедоха по Керу); желудочно-кишечные кровотечения в разные сроки лечения из острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки – 3 (во всех случаях достигнут эндоскопический гемостаз).

Группу общих послеоперационных осложнений составили: пневмонии – 16, плевриты – 11, тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 6, ДВС-синдром – 4, панкреатогенный шок – 3. Лечение осложнений в данной группе пациентов было консервативным.

Длительность лечения больных ПН в стационаре составила от 5 до 143 суток (в среднем $52,7 \pm 12,8$ суток). У всех 30 пациентов наблюдали синдром полиорганной недостаточности различной степени выраженности и длительности, а у 7 больных был диагностирован сепсис.

Общая летальность составила 26,7% (умерло 8 больных). В ранние сроки заболевания (до 14 суток) погибли 5 пациентов. Наиболее частой причиной смерти являлись: панкреатогенный шок (2) и эндогенная интоксикация (3), сопровождающаяся развитием гиповолемического шока, отека мозга, острой печеночно-почечной недостаточности, а также декомпенсацией уже имеющихся сопутствующих заболеваний. Основные причины смерти больных в поздние сроки: нарастание полиорганной недостаточности (1) и прогрессирование некроза с присоединением гнойных осложнений (2).

Финансовые расходы на лечение больных ПН достаточно большие и ни в коей мере не компенсируются денежными средствами, вы-

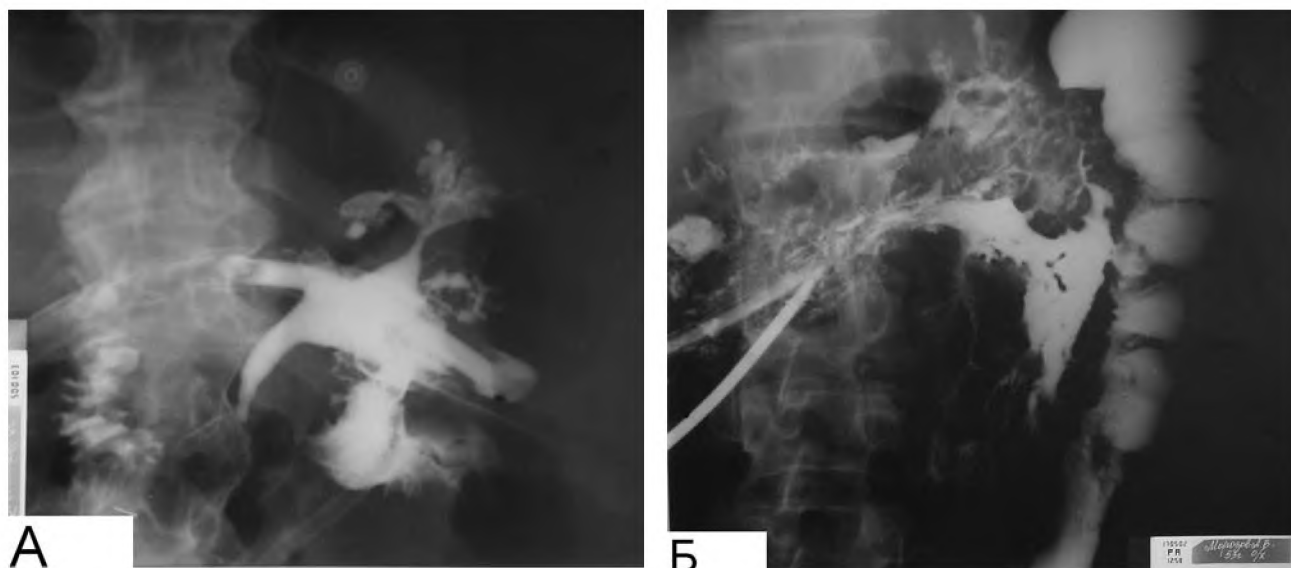


Рис. 8. Фистулограмма при внутреннем тонкокишечном [А] и толстокишечном [Б] свищах

деляемыми фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) по г. Москве или Московской области. Так, например, в медико-экономический стандарт лечения острого панкреатита (шифр 72210) заложена средняя продолжительность пребывания в стационаре – 20 койко-дней по г. Москве, а по Московской области – 14 койко-дней. Общая сумма за законченный случай лечения 1 пациента с ПН в г. Москве составляет 21 тыс. 940 руб. 99 коп., при этом дополнительно оплачивается лечение в отделении реанимации по тарифу: 2 койко-дня – 5 тыс. 248 руб. 34 коп., но при этом учитываются не более 10 реанимационных койко-дней. 1 койко-день больному ПН с питанием и лечением оплачивается ФОМС Московской области в размере 1 тыс. 183 руб., при этом не учитывается нахождение пациента на реанимационной или хирургической койке. Кроме того, абсолютно не учитываются дорогостоящие инструментальные и лабораторные диагностические исследования, которые многократно в динамике выполняются больным с ПН. Поэтому, в данные рамки существующего на сегодняшний день финансирования могут войти только больные с отечной формой острого панкреатита, либо пациенты с ПН, которые по тяжести общего состояния погибают в 1 фазе заболевания – эндогенной токсемии, панкреатогенного шока. Все, что выходит за пределы положенного финансирования медико-экономического стандарта по острому панкреатиту решается индивидуально с участием врачей-экспертов ФОМС.

В наших наблюдениях пребывание 1 пациента с ПН в отделении реанимации обходилось в пределах 28 – 52 тыс. руб. в сутки, средняя стоимость лечения 30 больных с ПН в стационаре составила 1 млн. 306 тыс. 54 рубл. $\pm$ 102 тыс. 437 руб.

При этом следует отметить, что на лечение пациентов с тяжелым ПН в отделении реанимации в течение 1 месяца затрачивалось не менее 2 млн. рублей. Наиболее дорогостоящими являются антибиотикотерапия, иммунотерапия (пентаглобин), сеансы низкопоточной гемофильтрации, включая расходные материалы – фильтры очистки, энтеральное и парентеральное питание.

Анализируя финансово-экономическую составляющую лечения больных с ПН можно признать, что лечение таких пациентов на современном уровне по каналу обязательного ме-

дицинского страхования невозможно и разорительно для медицинских учреждений.

В настоящее время компенсация расходов лечебным учреждениям на лечение больных с ПН происходит только по каналам добровольного медицинского страхования.

Для успешного лечения пациентов с ПН необходима правильно построенная работа и взаимодействие целого ряда служб стационара, а именно: отделений анестезиологии, реанимации, хирургии, диагностических (УЗИ, КТ, эндоскопия, Rg-кабинет) и лабораторных (клинико-диагностическая, бактериологическая, иммунологическая лаборатория) подразделений. Для скорейшей реабилитации больных ПН необходимы современные методики физиолечения, сеансы гипербарической оксигенации, лечебной физкультуры и т.д. Диагностические службы должны работать в круглосуточном режиме, так как от своевременного поставленного диагноза, раннего выявления осложнений и срока начала лечения напрямую зависит исход заболевания.

Считаем важным разработку и соблюдение в стационаре определенного стандарта по диагностике и лечению больных ПН, что позволяет формировать единый взгляд, концепцию у хирургов, реаниматологов и анестезиологов по основным вопросам, независимо от приверженности каждого врача к той или иной профессиональной школе, что в конечном счете способствует оптимизации результатов лечения.

Каждый пациент с ПН проходит 3 этапа лечения: реанимация, отделение хирургии, реабилитация. На наш взгляд, незаслуженно мало внимания уделяется реабилитационному лечению больных, перенесших ПН. В 42% случаев воспалительно-дегенеративный процесс в ПЖ переходит в хроническую форму [6]. Выписываясь из хирургического стационара, больные нередко получают лишь общие, расплывчатые рекомендации (соблюдение диеты, прием анальгетиков, спазмолитиков, ферментных препаратов и др.) без учета общего состояния, формы и тяжести заболевания, нарушений функций различных органов и систем. Бессистемное восстановительное лечение в реабилитационном периоде в большинстве случаев не приносит ожидаемых результатов, и больные вновь поступают уже в терапевтический стационар с диагнозом хронического панкреатита.

Общеизвестна важность соблюдения больными строго сбалансированной диеты на про-

тяжении всего восстановительного периода. Кратко остановимся лишь на основных ее моментах. Необходимо ограничить количество пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию. В суточный рацион включают жиры – 80 г/сут (70% растительных и 30% животных), белки – 80-120 г/сут, углеводы 600 г/сут (предпочтительно в виде полисахаридов). Алкогольные напитки в период лечения полностью исключаются.

После перенесенного ПН у большинства больных развивается экзокринная недостаточность ПЖ. В ее коррекции одно из ведущих мест традиционно занимает заместительная терапия панкреатином. Рассчитывать на ее терапевтический эффект можно лишь при условии применения ферментов в адекватных дозах с физиологическими темпами их высвобождения и достаточной продолжительностью приема.

В последние годы в лечении внешнесекреторной панкреатической недостаточности прочные лидирующие позиции занял препарат креон, состав которого предусматривает содержание ферментов ПЖ в физиологической пропорции, необходимой для переваривания нутриентов. Креон растворяется в желудке в течение нескольких минут, высвобождая микросферы, покрытые кислотоустойчивой оболочкой. Микросферы равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкую кишку, где они быстро, в течение 20-40 мин, растворяются в щелочной среде, высвобождая ферменты для гидролиза нутриентов.

Эффективность лечения ферментными препаратами зависит от его продолжительности, т.е. длительной ферменто-заместительной программы. Обычно 6-8 капсул креона в сутки достаточно, чтобы в течение 3 недель нормализовать стул, устранить метеоризм, нивелировать явления мальабсорбции. В хирургической практике у больных, перенесших ПН, креон незаменим в коррекции нарушений поджелудочной железы, он нормализует функцию печени, всасывание в тонкой кишке, микроциркуляцию в органах пищеварения, что делает его применение патогенетически обусловленным и необходимым компонентом комплексного лечения.

ПН приводит к стойкому угнетению иммунной системы, поэтому в реабилитационном периоде большое внимание должно быть уделено иммуно-корректирующей терапии. Для этой цели наиболее эффективен, на наш

взгляд, препарат Имунофан, который оказывает регуляторное действие на ряд важнейших механизмов защиты – иммунный, окислительно-антиокислительный, антистрессорный и репаративный.

Кроме этого, в комплекс консервативной терапии обязательно включают анальгетики, спазмолитики, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и антициды буферного действия.

Таким образом, реабилитация предусматривает максимальное использование всех компенсаторных возможностей организма, восстановление социально-трудового статуса пациента. Начинать реабилитацию необходимо уже на ранних стадиях заболевания.

Выводы:

1. ПН относится к заболеваниям, при которых в полном объеме действует правило «золотого часа». Именно в первые часы от начала заболевания во многом определяется величина структурно-функционального ущерба и возможность его компенсации, запускаются различные механизмы, которые в различные сроки реализуются на клиническом уровне в виде тяжелых гнойно-септических осложнений.

2. Качество, содержание и объем неотложной специализированной помощи при ПН не должны зависеть от времени суток, фактора выходного дня, личного опыта дежурного врача.

3. Необходимо стремиться к своевременной диагностике ПН, лечение которого должно носить опережающий и комплексный характер.

4. Для оказания своевременной и эффективной помощи больным с ПН необходимы: круглосуточная работа диагностических служб, возможность оказания высококвалифицированной urgentной хирургической помощи и современной комплексной терапии в отделении реанимации, определенный уровень медикаментозного обеспечения клиники.

5. Лечение пациентов с ПН убыточно в финансово-экономическом плане для любого стационара и должно быть включено в перечень высокотехнологичной медицинской помощи населению или иметь дополнительное финансирование.

6. Реабилитационные мероприятия у больных, перенесших ПН, должны быть дифференцированными, комплексными, с обязательным соблюдением преемственности на этапах стационар – реабилитационное отделение – поликлиника.

Литература

1. Beger H.G. Operative management of necrotizing pancreatitis-necrosectomy and continuous closed post-operative lavage of the lesser sac //Hepatogastroenterology. 1991. Vol.38. P.129-133.
2. Golub R., Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a metaanalysis //J Gastrointest Surg. 1998. Vol.2. P.496-503.
3. Шабунин А.В., Бедин В.В., Шиков Д.В. и др. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении больных панкреонекрозом //Анналы хирургической гепатологии. 2009. №1. С.34-40.
4. Bradley EL 3rd. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis //Surg Gynecol Obstet. 1993. Vol.177. P.215-222.
5. Harris J.A., Jury R.P., Catto J., Glover J.L. Closed drainage versus open packing of infected pancreatic necrosis // Am Surg. 1995. Vol.61. P.612-7.
6. Шаповальянц С.Г., Мильников А.Г., Орлов С.Ю. и др. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита //Анналы хирургической гепатологии. 2009. №1. С.29-33.
7. Дюжева Т.Г., Шеффер А.В. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите //Анналы хирургической гепатологии. 2009. №1. С.11-17.
8. Яковлев С.В. Применение антибактериальных препаратов при остром деструктивном панкреатите //Анналы хирургической гепатологии. 2008. №1. С.29-33.
9. Гольцов В.Р., Багненко С.Ф., Луфт В.М., Дымников Д.А., Батиг Е.В. Нутриционная поддержка в лечении острого деструктивного панкреатита //Анналы хирургической гепатологии. 2009. №1. С.18-22.
10. Woittiez A.J.J., Wolthuis J., Van Bergei J.K.L. Treatment of pancreatitis with the somatostatin analogue //Neth J Med. 2008. Vol.37. P.149.

Информация об авторах:

Иванов Юрий Викторович – заведующий отделением хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, д.м.н., профессор,
Тел.: {495} 395-04-00. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Соловьев Николай Алексеевич – врач хирург отделения хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, к.м.н., доцент
кафедры хирургии, анестезиологии и эндоскопии ФГОУ ДПО "Институт повышения квалификации" ФМБА России.
Тел.: {495} 395-04-00

Абушенко Марина Ивановна – врач терапевт отделения хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России.
Тел.: {495} 395-04-00

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Ю.В.Иванов, Д.В.Сазонов, Д.П.Лебедев, О.Е.Нечаева

ФГУЗ "Клиническая больница №83 ФМБА России",
ФГОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА России", Москва

В работе представлена современная классификация повреждений внепеченочных желчных протоков во время лапароскопической холецистэктомии. Описаны три основных группы факторов риска интраоперационного повреждения желчных протоков. Указаны основные пути дооперационной и интраоперационной профилактики повреждений желчных протоков, методы диагностики. Предложены строго определенные варианты хирургической коррекции в зависимости от уровня повреждения протоков и прошедшего с этого момента времени.

Ключевые слова: желчный проток, желчеистечение, механическая желтуха, лапароскопическая холецистэктомия

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF INTRAOPERATIVE EXTRAHEPATIC BILIARY DUCTS INJURY IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Ivanov Yu.V., Sazonov D.V., Lebedev D.P., Nechaeva O.E.

The article presents the modern classification of extrahepatic biliary ducts injuries in laparoscopic cholecystectomy. Three groups of biliary ducts intraoperative injures risk factors are described. The basic methods of preoperative and intraoperative prophylaxis of the biliary ducts injury and diagnostic methods are offered. The variations of surgical correction according to the level of biliary ducts injury and time duration of injury are recommended.

Keywords: biliary duct, bile leakage, obstructive jaundice, laparoscopic cholecystectomy

В экономически развитых странах удельный вес лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) в общей структуре холецистэктомий составляет 85-95%, став «золотым стандартом» в лечении больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [1, 2, 3].

Вместе с тем, широкое внедрение ЛХЭ в повседневный арсенал операций хирургических отделений, иногда недостаточный уровень профессиональной подготовки хирургов, технические особенности ее выполнения могут приводить к возникновению ряда осложнений.

Наиболее серьезным в плане коррекции и тяжелым по последствиям является случайное повреждение магистральных внепеченочных желчных протоков, встречающееся при открытой холецистэктомии в 0,1-0,2% случаев, а при ЛХЭ – в 0,4-2%. Наибольшее число повреждений приходится на период освоения методики; с

накоплением опыта частота повреждений протоков постепенно снижается, сравниваясь с таковой при открытой холецистэктомии [4, 5, 6].

Сложность патологии, тактические и технические трудности при выборе способа коррекции, опасность возникновения рубцовых стриктур желчных протоков с развитием хронического холангиогепатита и цирроза печени, диктуют необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий, осуществляемых на дооперационном этапе и непосредственно во время выполнения ЛХЭ для предотвращения повреждений внепеченочных желчных протоков.

Повреждения внепеченочных желчных протоков могут быть разнообразными как по характеру, так и по последствиям, и проявляться в виде различной интенсивности желчеистечения, желчной гипертензии или их сочетаний.

Кроме того, они могут приводить к развитию желчных свищей, перитонита или механической желтухи, а также стриктур желчных протоков (рис. 1-3).



Рис. 1. Стриктура общего печеночного протока после ЛХЭ.



Рис. 2. Клипированный и пересеченный правый долевого желчный проток при ЛХЭ.

В настоящее время для упорядочения повреждений желчных протоков за рубежом пользуются классификацией, предложенной Bismuth, а в России – Э.И.Гальпериным [5]. Наиболее часто встречаются следующие 5 вариантов повреждений внепеченочных желчных протоков при выполнении ЛХЭ: 1) клипирование и пересечение сначала общего желчного протока, а затем и общего печеночного (20% от всех повреждений желчных протоков); 2) клипирование и пересечение общего желч-

ного протока, принимаемого за проксимальную часть пузырного протока (10%); 3) одновременное клипирование общего печеночного и общего желчного протоков, сложенных в дубликатуру при чрезмерной латеральной тракции желчного пузыря (50%); 4) пересечение правого печеночного протока, ошибочно принятого за пузырный проток (10%); 5) Электрокоагуляционные и ишемические повреждения, приводящие к развитию перфорации стенки протока в раннем послеоперационном периоде или стриктуре желчных протоков (10%).

По степени нарушения целостности стенки протока и их последствиям различают «большие» и «малые» повреждения. К «большим» относят повреждения более 25% диаметра желчного протока, пересечение или иссечение фрагмента общего печеночного или желчного протока, развитие послеоперационной стриктуры. К «малым» повреждениям относятся повреждения менее 25% диаметра желчного протока, а также повреждения в зоне слияния пузырного и общего печеночного протоков, несостоятельность культи пузырного протока, повреждение мелких дополнительных желчных протоков в ложе желчного пузыря, клипирование желчного протока без пересечения. Различают также травмы желчных протоков с дополнительным повреждением магистральных сосудов и без них.

Необходимыми условиями безопасной ЛХЭ являются: четкое представление об анатомии и вариантах внепеченочных желчных протоков и сосудов, а также особенностях топографо-анатомических изменений печеноч-

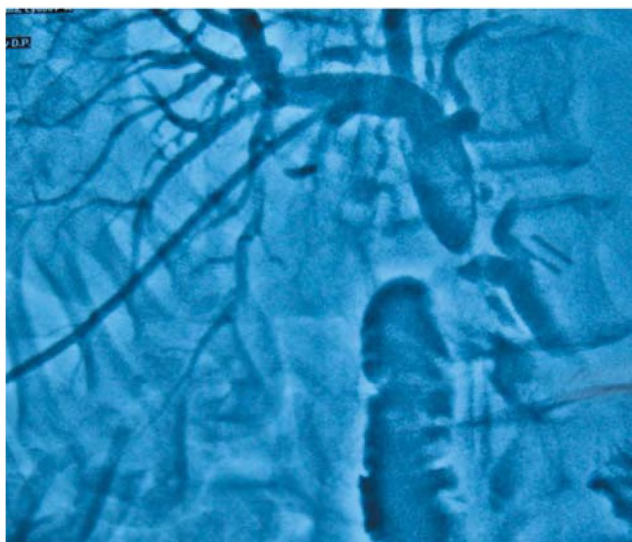


Рис. 3. Клипированный правый долевого желчный проток при ЛХЭ.

но-двенадцатиперстной связки в результате склеротических процессов при хроническом холецистите или воспалительно-инфильтративных при остром холецистите, строгое соблюдение принципов выполнения эндохирургических вмешательств [7, 8, 9].

Существуют три группы факторов риска повреждения желчных протоков при выполнении ЛХЭ: опасная анатомия, опасная патология и опасная хирургия.

Опасная анатомия включает различные анатомические варианты строения внепеченочных желчных протоков, артерий и наличие выраженной жировой клетчатки в воротах печени и печеночно-двенадцатиперстной связке. Частота нетипичных вариантов строения внепеченочных желчных протоков и артерий может достигать 35 - 47% [3, 9].

Наиболее опасно сочетание короткого широкого пузырного протока с тонким (4-5 мм) мобильным общим желчным протоком. При этом тонкий общий желчный проток может быть принят за пузырный, клипирован и пересечен. Опасно низкое слияние долевых протоков, когда пузырный проток впадает практически в месте бифуркации. В этой ситуации возможно пересечение правого печеночного протока, который может быть принят за пузырный проток.

Практическое значение в отношении повреждения внепеченочных желчных путей имеют варианты строения сосудистой системы в области желчного пузыря и ворот печени. При необычных вариантах кровоснабжения повышается риск повреждения сосудов и возникновения кровотечений, которые в свою очередь могут привести к ранению протоков при проведении гемостаза.

Опасная патология наблюдается при остром воспалении или вследствие хронических склеротических процессов в желчном пузыре, приводящих к изменению топографических соотношений трубчатых элементов в области треугольника Кало и печеночно-двенадцатиперстной связки. Потеря четких анатомических ориентиров способствует неверной идентификации анатомических структур треугольника Кало, печеночно-двенадцатиперстной связки и ворот печени. Особое значение в этой ситуации имеет опасная зона, расположенная книзу, кзади и медиально от шейки желчного пузыря и пузырного протока.

Описанные патологические изменения на-

блюдаются при остром холецистите, склеро-атрофическом желчном пузыре, водянке и эмпиеме желчного пузыря, синдроме Мириizzi, билиодигестивных свищах, циррозе печени, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Опасная хирургия является причиной большинства повреждений желчных протоков как следствие недостаточного опыта хирурга, неправильно выбранного доступа и обзора, неадекватной оценки анатомии, плохой ассистенции и техники оперирования.

Технические ошибки при выполнении лапароскопической холецистэктомии разнообразны: неправильный выбор оперативных доступов, вида оптики и инструментов, режимов электрического тока; неправильная экспозиция из-за чрезмерной или недостаточной тракции, что приводит к изменению анатомического взаимоотношения органов и тканей; нарушения принципов мобилизации желчного пузыря и осуществления гемостаза.

Выполнение лапароскопических операций требует от врача хорошей подготовки в общей хирургии, навыков принятия и реализации решений в ходе операции, в том числе при возникновении осложнений. Вопрос о том, кто должен выполнять ЛХЭ, следует решать однозначно – только квалифицированный хирург, имеющий большой опыт в билиарной хирургии, прошедший подготовку по эндоскопической хирургии.

Дооперационная профилактика повреждений внепеченочных желчных протоков включает мероприятия, цель которых – выявить на дооперационном этапе возможные факторы риска повреждений желчных протоков и устранить или снизить до минимума их влияние на ход операции.

Прежде всего, необходим правильный отбор пациентов с учетом показаний и противопоказаний к лапароскопической холецистэктомии.

Противопоказания к ЛХЭ, как и к другим оперативным вмешательствам, делятся на абсолютные и относительные. К абсолютным относятся: общие противопоказания к проведению оперативных вмешательств (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, некоррегируемая коагулопатия); рак желчного пузыря; беременность, особенно поздние сроки; плотный инфильтрат в зоне шейки желчного пузыря и печеночно-двенадцатиперстной связки. Относительные противопоказания зависят от уровня квалификации

и опыта хирурга, оснащенности операционной необходимой техникой. К ним относятся: перенесенные операции на органах верхнего «этажа» брюшной полости; склеро-атрофический желчный пузырь; холедохолитиаз; синдром Мириззи; билиодигестивные свищи; острый холецистит в сроки более 72 часов от начала заболевания; острый билиарный панкреатит; цирроз печени; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. По мере накопления опыта хирургом круг относительных противопоказаний сужается.

Скрининг-методом диагностики патологии желчного пузыря является ультразвуковое исследование, которое необходимо выполнять всем пациентам. Оно позволяет не только поставить или подтвердить диагноз, но и получить полезную информацию о состоянии стенок желчного пузыря, его размерах, содержимом, состоянии окружающих тканей, диаметре общего желчного, общего печеночного, пузырного протоков, наличии конкрементов в общем желчном протоке или косвенных признаков холедохолитиаза.

При наличии в анамнезе или в момент поступления у больного симптомов желтухи и холангита, а также при регистрируемом повышении уровня билирубина и трансаминаз, необходимо выполнить эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию. Она дает информацию о характере желтухи, наличии конкрементов в гепатикохоледохе, особенностях анатомии желчных протоков, наличии холецистохоледохеального или билиодигестивного свищей (рис. 4).

Обязательный метод дооперационного обследования пациентов, готовящихся к ЛХЭ – фиброэзофагогастродуоденоскопия.

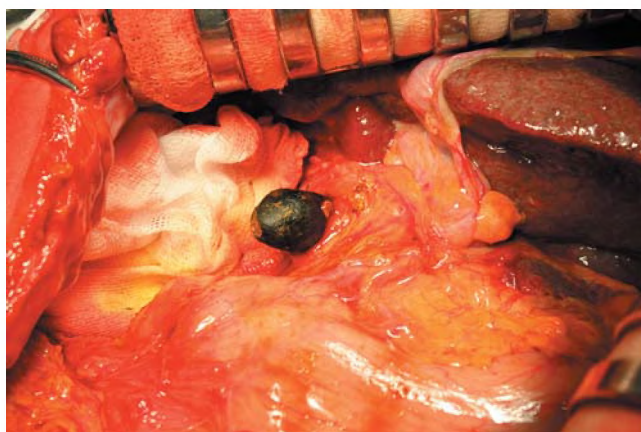


Рис. 4. Разобщенный холедохо-толстокишечный свищ.

Основная цель – исключение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В последнее время появился новый эффективный метод исследования органов гепатопанкреатобилиарной зоны – эндоскопическая ультрасонография.

Большое значение для успешного проведения лапароскопических операций и, соответственно, для профилактики осложнений, имеет качество, функциональные возможности, надежность, исправность, стерилизация и рациональное использование оборудования и инструментов (эндоскопического комплекса). Они должны отвечать определенным тактико-техническим требованиям.

Интраоперационная профилактика повреждений внепеченочных желчных протоков – это комплекс мероприятий (технических приемов, диагностических способов), проводимых непосредственно во время выполнения ЛХЭ и направленных на предотвращение повреждения желчных протоков. Она основывается на строгом соблюдении принципов безопасной техники выполнения эндоскопических вмешательств, правильной последовательности исполнения этапов ЛХЭ с учетом особенностей анатомии оперируемой зоны и патологических изменений, понимании механизмов развития осложнений.

Хирургическая тактика лечения повреждения зависит от характера повреждения, его уровня, исходного состояния больного, а также срока установления диагноза.

Лишь около 20% повреждений желчных протоков обнаруживаются в процессе выполнения холецистэктомии, а большая часть их диагностируется в различные сроки послеоперационного периода при развитии специфических осложнений – механической желтухи, желчного перитонита, стойкого наружного желчного свища.

В силу того, что определяющее значение с точки зрения результатов лечения повреждений желчных протоков имеет своевременность их обнаружения, особое внимание следует уделять интраоперационной диагностике ранений. Интраоперационными признаками повреждения могут быть: появление желчи в операционном поле при неясном источнике желчеистечения, появление дополнительных трубчатых структур в зоне треугольника Кало, расширение в ходе операции предполагаемой культы пузырного протока. При любом подозрении на наличие повреждения необходимо

выполнение интраоперационной холангиографии или конверсии. Каждый удаленный препарат (желчный пузырь) должен быть тщательным образом осмотрен на предмет наличия дополнительных трубчатых образований до завершения операции.

Как правило, при небольших краевых повреждениях достаточно пластического закрытия протока в месте повреждения узловыми швами рассасывающимися атравматическими нитями (викрил, полисорб 4-0) в сочетании с наружным дренированием желчных протоков через культю пузырного протока или, чаще всего, – с помощью Т-образного дренажа. В случае дислокации клипсы и несостоятельности культи пузырного протока при отсутствии гипертензии в билиарной системе и препятствий магистральному желчеоттоку, санацию брюшной полости и реклипирование можно произвести при релапароскопии. При полной уверенности в пристеночном или полном клипировании желчного протока без нарушения целостности его стенки также целесообразна релапароскопия с удалением клипсы и наружным дренированием желчных путей через культю пузырного протока.

При больших повреждениях протоков на любом уровне оптимальным способом коррекции является выполнение гепатикоеюностомии при соблюдении следующих принципов:

1) формирование высокого широкого анастомоза за счет продольного рассечения передней стенки ОПП, а также левого и (или) обоих долевых протоков по предлагаемой схеме в зависимости от уровня повреждения;

2) минимальная мобилизация стенки печеночно-желчного протока во избежание его девакуляризации;

3) прецизионный однорядный узловый хирургический шов с использованием атравматических игл и монофиламентных нитей (пролен, викрил 4-0, 5-0);

4) выключение сегмента тонкой кишки по способу Ру (не менее 70 см).

Соблюдение этих правил позволяет получить широкий (не менее 2 см), с хорошо адаптированными слизистыми анастомоз, не нуждающийся во временном или каркасном дренировании (рис. 5).

При низком повреждении (тип 0-1 по Bismuth) с целью увеличения просвета анастомоза передняя стенка культи желчного протока рассекается в проксимальном направлении на

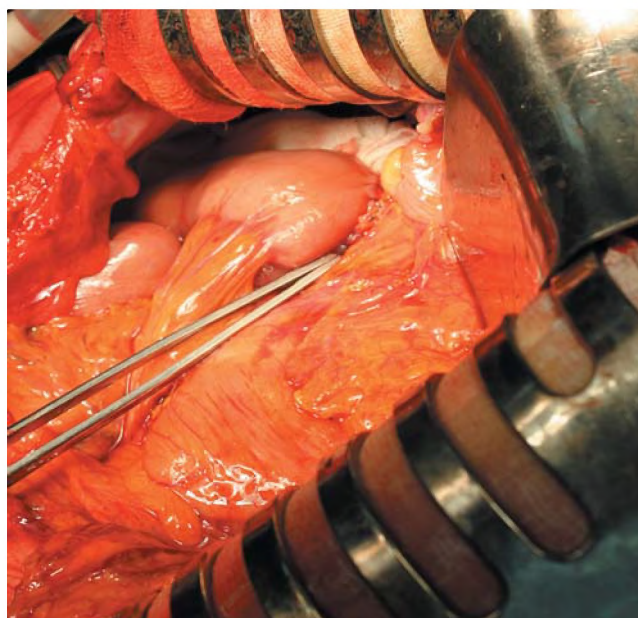


Рис. 5. Общий вид наложенного холедохо-еюно анастомоза на отключенной по Ру петле тощей кишки.

протяжении 2 см. При среднем уровне повреждения разрез продлевается в направлении левого долевого протока. В случаях высоких повреждений для доступа к левому долевному протоку необходимо низведение и рассечение воротной пластинки по методике Нерр-Сюинауд. При повреждениях желчных путей III типа по Bismuth разрез с культи ОПП продлевается на левый (не менее 2 см), а при необходимости – и на правый долевой проток. При повреждениях желчных путей IV типа по Bismuth возможно использование двух вариантов операции: первый – формирование соустьев отдельно с каждым из долевых протоков, второй – единый анастомоз со сформированной путем сшивания близлежащих стенок долевых протоков развилкой по методике Шалимова А.А. В обоих случаях для увеличения просвета анастомоза необходимо продольное рассечение стенок обоих долевых протоков.

Первичное восстановление большого повреждения протока анастомозом конец в конец следует признать нецелесообразным вследствие почти стопроцентной вероятности развития рубцовой стриктуры в течение ближайших 6 месяцев – 2 лет. Формирование гепатикоеюно-холедоходуоденоанастомоза, как правило приводит к необходимости повторной операции из-за постоянного рефлюкс-холангита и стенозирования соустья.

Сложность диагностики повреждений желчных протоков после лапароскопической

холецистэктомии связана со стертой клинической картины и непродолжительным пребыванием больного в стационаре. Поэтому любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода (появление боли и чувства распирания в правом подреберье, тошноты, рвоты, повышения температуры тела до субфебрильных цифр, желтухи) должны настораживать хирурга и определять последовательность применения диагностических мероприятий (лабораторные исследования, УЗИ, фистулохолангиография, эндоскопическая ретроградная или чрескожная чреспеченочная холангиография) для подтверждения или исключения диагноза повреждения.

Если повреждение желчного протока диагностируется в послеоперационном периоде по выделению желчи по дренажу (в случае его наличия) при отсутствии перитонита и механической желтухи, реконструктивную операцию можно отложить до момента формирования наружного желчного свища и выполнить ее спустя 1-1,5 месяца после стабилизации состояния больного. Все это время должна проводиться реинфузия желчи одним из известных способов.

При небольшом повреждении протока, доказанном с помощью эндоскопической ретроградной холангиографии, может быть выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия с установкой внутрипротокового стента. В случае наличия внутрибрюшного скопления желчи, его целесообразно ликвидировать с помощью пункции или чрескожного дренирования под контролем УЗИ. При развитии механической желтухи в результате пересечения и

клипирования вышележащих отделов желчных протоков радикальная операция (гепатикоеюностомия) может быть выполнена одномоментно в течение ближайших нескольких суток послеоперационного периода. В случае развития явлений желчного перитонита, в качестве первого этапа операции необходимо выполнять наружное дренирование желчных протоков с последующей (спустя 1-1,5 мес.) радикальной коррекцией желчеоттока.

В тех случаях, когда нет необходимых условий для выполнения реконструктивного вмешательства, или при отсутствии хирурга, оперирующего указанной методикой, операцию следует завершать наружным дренированием желчных протоков с последующим направлением больного в специализированное учреждение, где работают специалисты, имеющие достаточный опыт выполнения реконструктивных операций на желчных путях.

Заключение

Повреждения желчных путей при выполнении ЛХЭ не носят неизбежного характера и могут быть предотвращены при учете всех факторов риска их возникновения. Своевременная интраоперационная диагностика ятрогенных повреждений и рациональная их коррекция с приоритетом формирования высоких гепатикоеюанастомозов, как способа наиболее адекватного восстановления магистрального желчеоттока, позволяет избежать развития рецидива стриктур желчеотводящего соустья, уменьшить частоту терминального холангита и билиарного цирроза печени у этой категории больных до 3,5-4,0 %.

Литература

1. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия //ИМА-пресс. М.,1996. 144 с.
2. Фёдоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия //ГЕОТАР МЕДИЦИНА. М., 1998. 350 с.
3. Richardson MC., Bell G., Fullarton GM. Incidence and nature of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: an audit of 5913 cases. West of Scotland Laparoscopic Cholecystectomy Audit Group //Br J Surg. 1996. V.83(10). P.1356-60.
4. Лапкин К.В. Причины и профилактика травм желчевыводящих протоков и кровотечений при лапароскопической холецистэктомии //Эндоскопическая хирургия. 1998. №4. С.3-9.
5. Ничитайло М. Е., Скумс А. В. Лечение больных с повреждениями желчных протоков при традиционной и лапароскопической холецистэктомиях //Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т.4. №1. С.49-55.
6. McMahon A.J., Fullarton G., Baxter J.N., O'Dwyer P.J. Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy //Br J Surg. 1995. V.82. P.307-313.
7. Кригер А.Г. Лапароскопические операции в неотложной хирургии //Внешторгиздат. М.,1997. 152 с.
8. Ничитайло М.Е., Скумс А.В., Семин М.Д., Огородник П.В. Прикладное значение рентгенанатомии магистральных желчных протоков в профилактике их повреждений и лечении при

холецистэктомии //Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. 1998. Т.2, №2. С.68-72.

9. Davidoff A.M., Pappas T.N., Murray E.A. at al. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy //Ann Surg. 991. V.215(3) P.196-202.

Информация об авторах:

Иванов Юрий Викторович – заведующий отделением хирургии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: [495] 305-04-00; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Сазонов Дмитрий Валерьевич – заведующий отделением эндоскопии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, к.м.н. Тел.: [495] 395-65-21.

Лебедев Дмитрий Петрович – врач рентгенолог отделения рентгено-хирургических методов диагностики и лечения №1 ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: [495] 655-88-50.

Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: [495] 395-06-86.

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.П. Тертичная., В.Н. Паршукова

ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

В работе рассматривается влияние хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровень мозгового натрийуретического пептида и роль мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностике одышки при ХОБЛ и ХСН.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ.

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE IN COPD PATIENTS

Tertichnaja S.P., Parshukova V.N.

The influence of chronic heart failure (CHF) on the B-type natriuretic peptide (BNP) level and BNP role in differential diagnosis of dyspnea in COPD and CHF was estimated.

Keywords: BNP, chronic heart failure, COPD.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности населения во всем мире. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26-29%. Распространенность ХСН сравнима с самыми опасными эпидемиологическими заболеваниями.

По данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), самые частые жалобы больных ХСН – одышка и быстрая утомляемость (98,4% и

94,3%, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (80,4%), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопное, вместо ожидаемых высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28%)[1].

Таким образом, первой причиной обращения к врачу пациента с ХСН может быть одышка – симптом, характерный не только для сердечной, но и для легочной патологии.

холецистэктомии //Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. 1998. Т.2, №2. С.68-72.

9. Davidoff A.M., Pappas T.N., Murray E.A. at al. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy //Ann Surg. 991. V.215(3) P.196-202.

Информация об авторах:

Иванов Юрий Викторович – заведующий отделением хирургии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: [495] 305-04-00; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Сазонов Дмитрий Валерьевич – заведующий отделением эндоскопии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, к.м.н. Тел.: [495] 395-65-21.

Лебедев Дмитрий Петрович – врач рентгенолог отделения рентгено-хирургических методов диагностики и лечения №1 ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: [495] 655-88-50.

Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: [495] 395-06-86.

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.П. Тертичная., В.Н. Паршукова

ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

В работе рассматривается влияние хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровень мозгового натрийуретического пептида и роль мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностике одышки при ХОБЛ и ХСН.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ.

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE IN COPD PATIENTS

Tertichnaja S.P., Parshukova V.N.

The influence of chronic heart failure (CHF) on the B-type natriuretic peptide (BNP) level and BNP role in differential diagnosis of dyspnea in COPD and CHF was estimated.

Keywords: BNP, chronic heart failure, COPD.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности населения во всем мире. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26-29%. Распространенность ХСН сравнима с самыми опасными эпидемиологическими заболеваниями.

По данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), самые частые жалобы больных ХСН – одышка и быстрая утомляемость (98,4% и

94,3%, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (80,4%), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопное, вместо ожидаемых высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28%)[1].

Таким образом, первой причиной обращения к врачу пациента с ХСН может быть одышка – симптом, характерный не только для сердечной, но и для легочной патологии.

Одышка является самой ранней и долгое время единственной жалобой и у больных ХОБЛ. Трудности определения генеза одышки отмечаются главным образом при ее смешанных формах в случаях сочетанной патологии сердца и легких.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые заболевания – ИБС и ХСН [2].

В поперечном исследовании Rutten с соавторами изучали частоту встречаемости нераспознанной СН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОБЛ [2]. Постановка и ревизия диагнозов ХОБЛ и СН проводилась группой экспертов с учетом данных инструментальных исследований. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 83 пациентов.

Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [3]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска – курение, а также хронические инфекции (цитомегаловирус, хламидии и др), прием некоторых лекарственных средств (В2 адреномиметики, ксантины). В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОБЛ [3, 4, 5]. С-реактивный белок (СРБ), который повышается при воспалительных процессах (ХОБЛ, диабете, ожирении и т.д.), может усилить продукцию других цитокинов, активировать систему комплимента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием – т.е. увеличивать воспалительный каскад. Известно, что СРБ является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [6-8].

Проведенные исследования по точности клинической диагностики СН у больных ХОБЛ показали неудовлетворительный результат, особенно у пожилых лиц [2]. Диагностика ХОБЛ при СН наоборот затруднена из-за сходности клинических жалоб и данных объективного исследования [9, 10]. Часто бывает сложно клинически разделить сердечную и ле-

гочную болезнь как причину одышки и нередко требуется проведение углубленных функциональных нагрузочных тестов [11]. Трудно бывает клинически дифференцировать обострение ХОБЛ и декомпенсацию СН [12]. Так при проведении рентгенографии грудной клетки гипертрофия правого желудочка маскируется при повороте сердца вокруг своей оси из-за раздутых легких и дилатации левого желудочка [13], а застойные явления в легких могут быть обнаружены при рентгенографии случайно, без явных проявлений СН [10]. ЭКГ у пациентов с ХОБЛ не всегда информативны при наличии СН. Эхо КГ может быть затруднена из-за уменьшения визуального окна раздутыми легкими [14, 15]. Высоко информативна МРТ сердца, но применение метода ограничивает его высокая стоимость и затрата большого количества времени [16]. Известно, что данные клинического осмотра не позволяют достоверно определить генез одышки, поскольку степень одышки может быть одинаковой у пациентов с высокими функциональными классами СН и дыхательной недостаточности. И только после проведения Эхо КГ исследования и оценки ФВД обычно можно судить о превалировании сердечной или легочной патологии. Однако известно, что при диастолической дисфункции левого желудочка фракция выброса может оставаться нормальной, а величина ОФВ1 слабо коррелирует с выраженностью одышки.

И в этих случаях дифференциальная диагностика одышки затруднительна.

В Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН 3-го пересмотра по диагностике и лечению ХСН рекомендовано использование натрийуретических гормонов для диагностики и контроля терапии СН. В настоящее время известно три натрийуретических гормона – предсердный, мозговой и сосудистый. Известно, что натрийуретические гормоны относятся к сосудорасширяющим нейрогормональным системам – они выделяются в ответ на повышение напряжения стенки сердца и вызывают расширение сосудов и усиление диуреза [17]. Установлено, что уровень нейрогормонов коррелирует со степенью дисфункции левого желудочка (ЛЖ) – чем тяжелее дисфункция ЛЖ, тем выше содержание нейрогормонов [17]. На содержание гормонов влияют и другие факторы – пол, возраст, состояние почек, мерцательная аритмия [18, 19]. Есть также данные, что уров-

ни натрийуретических пептидов могут увеличиваться и при острой гипоксемии у больных ХОБЛ [19].

Целью исследования явилось определение возможности использования мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностике одышки при сердечной недостаточности и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов, проходивших лечение в КБ № 83. Критериями включения являлись: наличие ИБС, возраст от 55 до 75 лет, одышка 3 балла по шкале MRC (для групп 2 и 3). Критерии исключения: нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет, тяжелые нарушения функции печени и почек, легочная гипертензия АД_{сис} > 40 мм рт. ст. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая – группа контроля, состоявшая из 15 больных ИБС, не осложненной ХСН, без сопутствующей патологии легких. Вторая группа включала 15 больных ХСН I-III стадии, которые имели сопутствующую ХОБЛ средней и тяжелой степени стабильного течения. Третья группа состояла из 25 больных ХСН I-III стадии, не страдающих ХОБЛ. Все пациенты обследовались в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН. У всех больных контролировалось АД, сердечный ритм, проводился тест с 6-ти минутной ходьбой, выполнялись Эхо КГ, ЭКГ, общеклинические анализы крови и мочи, анализ крови на мозговой натрийуретический пептид (BNP). При Эхо КГ оценивали систолическую функцию левого желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ, УО, СДЛА). 6-ти минутный тест ходьбы проводили в день поступления по общепринятой методике, измеряя дистанцию, пройденную пациентом за 6 мин по размеченному коридору (в м). Всем пациентам проводилось исследование ФВД. Определялись ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ 1, индекс Тиффно (ОФВ 1/ФЖЕЛ). Диагноз ХОБЛ подтверждался снижением индекса Тиффно менее 70% от должного при отрицательном результате бронходилатационного теста. Концентрацию BNP в плазме определяли иммуноферментным методом и выражали в пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2007 стандартными методами вариационной статистики. Результаты описательной статистики представлены как $M \pm SD$

(среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для измерения силы линейных связей проводился корреляционный анализ. Достоверными считались отличия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных нами пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности без ХОБЛ одышка была обусловлена застойными явлениями в легких. У пациентов второй группы с декомпенсацией ХСН, одышка усугублялась сопутствующей ХОБЛ. Сравнительная характеристика клинических и функциональных данных обследованных пациентов приведена в табл. 1

Тест с 6-минутной ходьбой показал низкую толерантность к физической нагрузке у всех обследуемых пациентов. Пациенты контрольной группы имели высокую толерантность к физической нагрузке (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа между показателями теста 6-минутной ходьбы и уровнем BNP была выявлена отрицательная высокодостоверная связь. Это говорит о том, что высокий уровень BNP характеризует низкую толерантность к физической нагрузке.

Анализ результатов обследования показал, что в группе пациентов ИБС без признаков СН уровень BNP был самым низким и составил в среднем 78 пг/мл. У пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ отмечалось повышение BNP до 230 пг/мл, ОФВ1 у них составил 42 % от должных. Одышка у них была обусловлена преимущественно бронхообструктивным компонентом (рис.1).

У больных с ХСН, не страдающих ХОБЛ, отмечалось более выраженное повышение

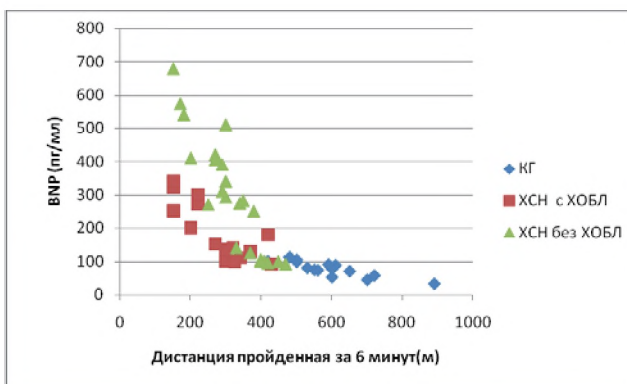


Рис 1.
Корреляция уровня BNP с показателями теста 6 мин. ходьбы.
ХСН и ХОБЛ $\{r = -0,81; p < 0,0001\}$,
ХСН без ХОБЛ $\{r = -0,91; p < 0,0001\}$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ХСН и сопутствующей ХОБЛ	Пациенты с ХСН, не страдающие ХОБЛ
ФВ, %	60±2,15	48±1,54	35±1,19
ЛП, см	3,8±0,07	4,7±0,21	4,4±0,12
ПП, см	3,7±0,09	3,8±0,20	3,85±0,10
КДР, см	3,4±0,04	4,6±0,07	4,2±0,07
КСР, см	5,5±0,06	6,1±0,1	5,8±0,05
ЧСС, мин	72±3,1	80±3,0	85±2,7
СДЛА, мм рт. ст.	28±0,9	31±1,3	33±1,9
ОФВ 1, % от должного	92 ±4,7	42±1,3	80± 3,2
BNP, пг/мл	78 ±5,8	230±20,4	482±12,3
Одышка по MRC (баллы)	0,42±0,03	3	3

Таблица 2

Результаты пробы с 6-минутной ходьбой

Группы обследуемых пациентов	Дистанция, пройденная в течение 6 минут (м)
Контрольная группа	650±33,67
Пациенты ХСН II - IV стадии III- IV ФК, не страдающих ХОБЛ	405±40,44
Пациенты ХСН I-II стадии I-IV ФК с сопутствующей ХОБЛ средней и тяжелой степени	350±32,0

BNP и составляло 482 пг/мл. ОФВ 1 у них был более 70% от должных величин (рис. 2).

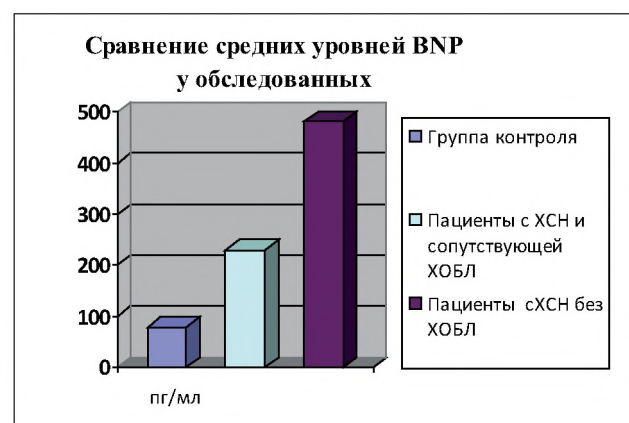


Рис. 2. Средний уровень BNP у обследуемых пациентов.

Таким образом, у пациентов с ХСН и ХОБЛ наблюдалось увеличение BNP в сравнении с контрольной группой, что вероятно связано с активацией выработки у них нейрогормонов в ответ на дисфункцию ЛЖ. У пациентов, причиной усиления одышки которых явилась декомпенсация СН, наблюдалось значительное увеличение BNP, которое существенно превышало величину данного показателя не только в контрольной группе, но и у пациентов с ХОБЛ и ХСН.

Поскольку натрийуретические гормоны относятся к сосудорасширяющим системам регуляции кровообращения, повышение их уровня при сердечной недостаточности, казалось бы, должно было положительно влиять на течение заболевания. Действительно, экзогенное введение мозгового натрийуретического гормона больным с систолической сердечной недостаточностью сопровождалось уменьшением диастолического давления в ЛЖ, расширением сосудов и увеличением диуреза. Тем не менее в многочисленных исследованиях было показано, что уровень как BNP так и BNP соотносится со смертностью и риском осложнений сердечной недостаточности: чем выше уровень гормонов, тем хуже прогноз [18]. Это связано с тем, что в условиях сердечной недостаточности сосудосуживающие системы активизируются в большей степени, чем сосудорасширяющие системы. Соответственно, чем тяжелее дисфункция ЛЖ, тем заметнее преобладание сосудосуживающих систем (прежде всего симпатической и ренин-ангиотензиновой) над сосудорасширяющими системами. Поэтому высокий уровень натрийуретических гормонов отражает не столько активность собственных защитных механизмов, сколько тяжесть имеющейся дисфункции ЛЖ и степень активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Мы изучили связь показателей ФВД и уровня BNP. Определялась взаимосвязь BNP и индекса Тиффно. Оказалось, что уровень BNP не зависит от степени обструкции дыхательных путей ($r=0,01$, $p=0,97$).

Согласно данным литературы, уровень натрийуретических гормонов увеличивается при тахикардиях. Это связано с тем, что предсердный натрийуретический гормон не выделяется в кровоток одномоментно, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах. При

быстром растяжении предсердий, например во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация гормона резко возрастает за счет поступления в кровоток ранее синтезированных молекул.

В данном исследовании мы не обнаружили связи ЧСС и уровня BNP, т.к. определяли мозговой гормон, который не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. Скорость его синтеза невелика, изменение концентрации гормонов в ответ на повышение гемодинамической нагрузки случается не сразу, а лишь спустя некоторое время.

Мы также проанализировали уровень BNP у больных в зависимости от показателей Эхо КГ. Выяснилось, что с увеличением размеров ЛП, КСР, КДР уровень BNP повышается, а со снижением ФВ – снижается, что соответствует литературным данным, согласно которым основным стимулом к синтезу предсердного и мозгового натрийуретических гормонов является механическое растяжение кардиомиоцитов. Считается, что в основе этого повышения лежит изменение характера генной экспрессии в ядерном аппарате кардиомиоцитов.

Но все же BNP не следует рассматривать как показатель, отражающий конкретный параметр сердца (величину ЛП, КСР и т.д.), это маркер, отражающий состояние и функцию всего сердца [17]. Доказано, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью содержание мозгового натрийуретического гормона в крови и уровень его внутриклеточной экспрессии соотносится с экспрессией многих генов, участвующих в перестройке левого желудочка, например с экспрессией генов матриксных металлопротеаз [17].

Таким образом, по уровню мозгового гормона можно судить не только о нарушении работы сердца, но и об активности процессов его структурной перестройки (ремоделирования) [17].

Заключение

Результаты исследования показали, что уровень BNP увеличивается у больных ХСН, а степень повышения мозгового предсердного натрийуретического гормона отражает выраженность ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Поэтому, показатель BNP может использоваться для дифференциальной диагностики одышки у пациентов ХСН и ХОБЛ.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва, 2008.
2. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1887-1894.
3. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-721.
4. Sin DD, Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systematic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11): 1514-1519.
5. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-397.
6. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1993; 340(2):115-126.
7. Danesh J, Waincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated metaanalyses. *BMJ*. 2000; 321 (7255):199-204.
8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999; 100(3):230-235.
9. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12(3):315-321.
10. Rao BS, Cohn KE, Eldridge FL, Hancock EW. Left ventricular failure secondary to chronic pulmonary disease. *Am J Circulation Med*. 1968;45(2)-229-241.
11. Hunts SA, Baker DW, Chain MN et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult ;executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of the Heart Failure). *J Am Col Cardiol*. 2001; 38(7):2101-2113.
12. Rennard S. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):94-100.
13. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestation of the left heart failure. *Chest*. 2004; 125(2):669-682.
14. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med*. 1993;86(1):17-23.
15. Boussuges A, Pinet C, Molenat F et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An Echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2Pt1):670-675.
16. Pennel DJ, Sehtem UP, Haggins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR):consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):727-765.
17. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2009; 5. №5 (55):271.
18. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996; 28(6):998-994.
19. Nishicumi T, Matsuoka H. Routine measurement of natriuretic peptide to guide the diagnosis and management of chronic heart failure. *Circulation*. 2006; 109(25):e 25-236.

Информация об авторах:

Тертичная Светлана Петровна – врач кардиолог высшей категории, отделение кардиологии-1, КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.
Тел.: [495] 395-63-86, e-mail: svetlanasmiles@yandex.ru

Паршукова Вера Николаевна – зав. отделением кардиологии -1, КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.
Тел.: [495] 395-64-93.

ЭФФЕКТЫ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

А.В. Аверьянов¹, А.Г. Коноплянников², В.Н.Петров²,
О.А. Коноплянникова², Е.В. Агаева², А.Ф. Цыб², О.П. Кузовлев¹, А.С. Брюховецкий³,
Н.С. Кулагина¹, А.Е. Трусов⁴, К.С. Войтковская⁴

¹Клиническая больница №83 ФМБА России, Москва

²Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

³ЗАО "Нейровита", Москва

⁴Клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования: оценить морфологические и морфометрические изменения ткани легких и активность перитонеальных макрофагов после трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в острой эластазной модели эмфиземы легких (ЭЛ) у крыс.

Материал и методы: 40 крыс линии Вистар в возрасте 3-х месяцев были рандомизированно разделены на 4 равные группы. Животным 1-й группы интратрахеально вводилось 0,4 мл 0,9% NaCl, остальные (2-4 группа) получили эндотрахеально 20 Ед свиной панкреатической эластазы в 0,4 мл 0,9% NaCl. На следующий день (3 группа) и на 7-й день эксперимента (4 группа) крысы получили однократную в/в инъекцию культуры МСК в количестве 2×10^6 клеток суспендированных в 0,5 мл физиологического раствора. Крысы 2-й группы использовались в качестве контроля эмфиземы. Перед забоем на 21-й день эксперимента крысы подвергались перитонеальному лаважу с анализом хемилюминесцентной активности перитонеальных макрофагов (ПМ) в лаважной жидкости.

Результаты: у животных 2-4 групп выявлено развитие ЭЛ разной степени выраженности. Ширина альвеолярных ходов в группе 2 экспериментальной эмфиземы увеличивалась на 231% по отношению к контрольной группе. При введении МСК через сутки после эластазы ширина альвеолярных ходов уменьшалась в среднем на 50,3% по сравнению с эмфиземой в контрольной группе. У животных, которым МСК вводили на 7-е сутки эксперимента, этот показатель снижался более значительно – на 64,5%, но был выше на 40,7% по сравнению с первой контрольной группой. Другой количественный показатель выраженности ЭЛ – альвеолярный индекс (АИ) – достоверно возрастал на 149% в группе 2 по отношению к контролю. При введении МСК на 1-е и 7-е сутки эксперимента, АИ уменьшался соответственно на 163,4 и 237%. Индекс пиковой хемилюминесцентной активности ПМ (Мв/10⁶ клеток) составил 28,8±1,1 (1 группа), 57,3±1,3 (2 группа), 35,8±1,6 (3 группа), 31,9±1,9 (4 группа).

Выводы: Исследование подтвердило возможность регенерации ткани легких после системной (в/в) трансплантации МСК в острой модели ЭЛ у крыс.

Ключевые слова: эмфизема легких, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), системная трансплантация МСК, крысы

EFFECTS OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS IN EXPERIMENTAL TREATMENT OF PULMONARY EMPHYSEMA

A. Averyanov, A. Konoplyannikov, V. Petrov, O. Konoplyannikova, E. Agaeva, O. Kuzovlev,
A. Bruhovetsky, N. Kulagina, A. Trusov, K. Voitkovskaya

The aim of the study was to assess morphologic and morphometric lung tissue changes and peritoneal macrophages activity (MA) after allogeneic mesenchymal stem cells (MSCs) systemic transplantation in acute elastase model of pulmonary emphysema (PE) in rats.

Methods: Forty Wistar rats, 3-months old, were randomized into 4 groups. Control group (1 group) was injected intratracheally 0,4 ml of normal saline, other animals (2-4 groups) received one intratra-

cheal injection of 20 units (U) porcine pancreatic elastase in 0,4 ml of saline. Next day (3 group) and 7 day (4 group) rats were intravenously injected 2×10^6 autologous MSCs in 0,5 ml of saline. 2 group was used as emphysema control. Before euthanizing at the 21st day rats were undergone peritoneal lavage with analysis of hemi-luminescent macrophages activity in the obtained fluid.

Results: the lungs of 2-4 groups had various degrees of PE. The width of alveolar ducts (VAD) in group 2 experimental emphysema increased by 231% versus the control group. The transplantation of MSCs in a day after elastase decreased VAD by an average of 50.3% compared to the control of experimental emphysema. In animals MSCs injected at the 7th day of study, this sizes decreased more greater – by 64,5%, but was higher by 40.7% compared to the first control group. Another quantitative measure of PE – alveolar index – was significantly increased by 149% in group 2 compared to control. The transplantation of MSCs at 1st and 7th day of experiment led to alveolar index decreasing, respectively on 163.4 and 237%.

The peak Index of hemi-luminescent macrophages activity (Mv/ 10^6 cells) was 28,8±1,1 (1 group), 57,3±1,3 (2 group), 35,8±1,6 (3 group), 31,9±1,9 (4 group).

Conclusions: our study confirmed the possibility of regenerative lung tissue effect of autologous MSCs intravenous injected in experimental rat models of PE.

Keywords: pulmonary emphysema, mesenchymal stem cells (MSCs), systemic transplantation MSC, rats.

Эмфизема легких (ЭЛ) – один из наиболее частых клиничко-морфологических синдромов в патологии органов дыхания. По данным мета-анализа R. J. Halbert et al. ЭЛ встречается у взрослого населения с частотой 0,5-5,7% [1]. Большой проблемой является не только высокая заболеваемость ЭЛ, обусловленная, прежде всего, распространенностью табакокурения, но и фактическое отсутствие медицинских инструментов влияния на прогрессирование процесса. Согласно общепринятому определению, ЭЛ – необратимое увеличение воздушного пространства, дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией стенок ацинуса, без сопутствующего их фиброза [2]. Однако это устоявшееся представление о необратимости эмфизематозных изменений ткани легких было подвергнуто сомнению после ряда экспериментов, доказывающих возможность регенерации поврежденных структур экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы под влиянием ретиноевой кислоты [3, 4]. Было также показано, что в сохранившихся элементах ткани легких идет активный синтез эластина и коллагена [5]. В нашем исследовании у больных, оперированных по поводу тяжелой эмфиземы, обнаружена гиперэкспрессия фактора роста эндотелия (VEGF) в паренхиме легких, что свидетельствовало в пользу активного ангиогенеза [6]. Одна из гипотез патогенеза ЭЛ предполагает, что в его основе лежит нарушение баланса повреждения-регенерации альвеолярных структур.

Естественный интерес к проблеме регенерации в легких вызывают активно развивающиеся технологии трансплантации стволовых клеток (СК). Тем не менее, до последнего времени опубликованы результаты единичных исследований, оценивающих возможные эффекты различных видов СК на патологический процесс в экспериментальных моделях ЭЛ. В 2008 г. G. Zhen et al. показали, что введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) крысам с папаин-индуцированной эмфиземой приводит к миграции СК в легкие с последующей дифференцировкой в альвеолоциты II типа, ингибирует процессы апоптоза и предотвращает развитие ЭЛ [7]. K. Schweitzer et al. (2011) доказали снижение активности воспаления в дыхательных путях и уменьшение числа погибших альвеолоцитов и эндотелиоцитов после трансплантации МСК жировой ткани мышам с эмфиземой, вызванной хронической экспозицией табачного дыма или блокадой рецепторов VEGF [8].

Однако H. Kubo (2010) не подтверждает регенеративный эффект экзогенных МСК костного мозга в экспериментальной модели ЭЛ у мышей [9]. Таким образом, результаты известных исследований эффектов МСК на разных животных моделях ЭЛ недостаточны и противоречивы, а их зависимость от сроков трансплантации ранее не изучалась. Имея предшествующий опыт экспериментов с МСК в животных моделях при патологии кишечника, сердца, печени, выполненных в медицинском радиологическом научном центре Минздрава союз-

вития России [10], мы попытались воспроизвести острую модель эмфиземы легких у крыс с последующей трансплантацией СК и морфологическим анализом полученного материала.

Цель исследования: изучить эффекты трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в разные сроки на ткань легких у крыс с эмфиземой, индуцированной интратрахеальным введением панкреатической эластазы.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное контролируемое исследование (рис. 1).

Исследование проводилось в соответствии с Приложением № 8. (Правила гуманного обращения с лабораторными животными) к Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 6 апреля 1973 г. № 1045-73.

Материал и методы исследования

40 крыс самок линии Wistar в возрасте 3-х месяцев, массой 180-200 г, были рандомизированы в 2 группы: животным 1-й группы (10

крыс) интратрахеально вводили 0,4 мл 0,9% раствора NaCl; остальные животные (30 крыс) получили эндотрахеально 20 ЕД свиной панкреатической эластазы ("Sigma", USA) в 0,4 мл 0,9% NaCl. После инстилляций крыс поворачивали в разные стороны в течение 1 минуты для равномерного распределения жидкости в дыхательных путях. Для обездвиживания животных во время интратрахеальных инъекций предварительно внутрибрюшинно вводился раствор нембутала в дозе 40 мг/кг массы тела.

Крысы с моделированной эмфиземой случайным образом были распределены на 3 группы по 10 животных в каждой (рис.1). Одна из групп (группа 2) использована в качестве контроля эмфиземы. Другой группе (группа 3) через сутки после инстилляций эластазы в хвостовую вену вводили по 2×10^6 суспензии аутологических МСК, содержащихся в 0,5 мл физиологического раствора. Животные 4-й группы получили ту же дозу МСК через 7 суток после введения эластазы.

Культура МСК (пассаж 5) была выращена из костного мозга крыс линии Вистар, самок по модифицированной методике [10]. У крыс-до-

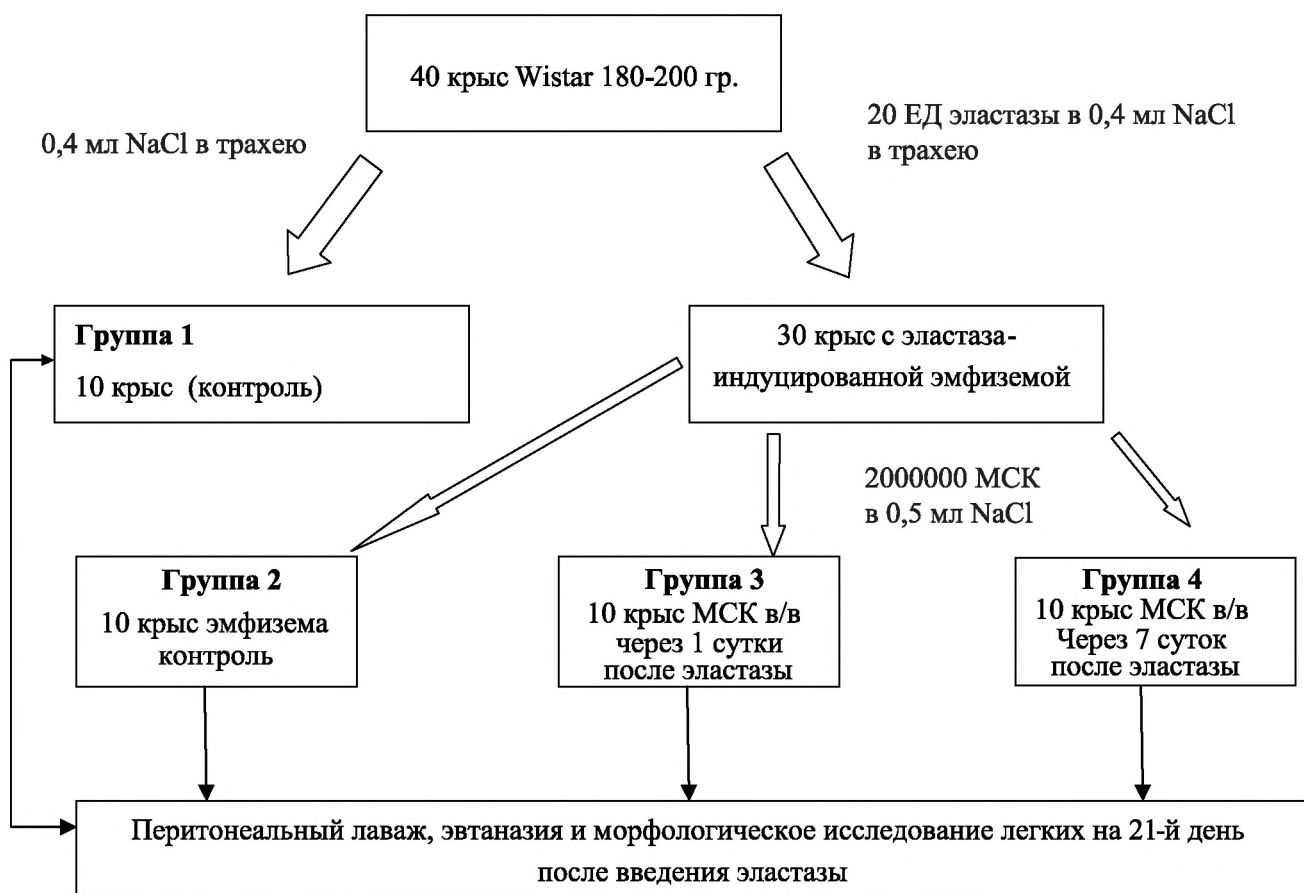


Рис. 1. Схема исследования

норов 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 10^7 костномозговых клеток помещали в пробирки с гепарином (100 ЕД/мл пункта). 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 среды служила 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 5×10^6 - 10^7 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 в начале с той же площадью дна (25 см²), а по мере нарастания 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 $(1-2) \times 10^8$ клеток, достаточных для трансплантации в организм крыс-реципиентов. При изучении методом проточной цитофлуорометрии 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 остеобласты, хондроциты, адипоциты и кардиомиоциты (в последнем случае при применении деметилирующего агента – 5-азациитидина).

Крыс забивали на 21-й день эксперимента внутрибрюшинным введением нембутала в дозе 70 мг/кг веса. При достижении наркотизации проводили перитонеальный лаваж путем промывания брюшной полости 5 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР, pH 7,4). Модифицирующие эффекты МСК на уровень зимозан-индуцируемой продукции активных форм кислорода (АФК) перитонеальными макрофагами (ПМ) оценивали в тесте люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) [11]. Пул ПМ выделяли на градиенте Histo-raque 1077/1119 ("Sigma"). Для определения продукции АФК в кюветы люминометра "LKB-Wallac 1251" вносили по 10^6 выделенных ПМ в 600 мкл ЗФР, содержащей 10^{-4} М люминола (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione; "Serva"). Затем в термостатируемую при 37°C кювету в кюветодержателе люминометра автоматически по специальной программе "LKB-Wallac 1254-124 Phagocytosis Program" добавляли суспензию опсонизированного зимозана ("Serva" до конечной концентрации 1,25 мг/мл). Регистрация зимозан-индуцированной ХЛ-активности в миллиВольтах/ 10^6 клеток продолжалась в течение 30 мин. через каждые 2-3 минуты. Данные представляли как средние величины показаний пика ХЛ-активности макрофагов от 12 параллельных измерений.

После забора материала для определения ХЛ активности макрофагов для фиксации легких интратрахеально через катетер вводили фиксатор Буэна под давлением 12 см водного столба до полного расправления легких, заполнявших всю плевральную полость. После этого перевязывали трахею, извлекали комплекс легкие-сердце из плевральной полости и помещали его в жидкость Буэна в 5-кратном размере превышающую объем легких на 3-е суток. Затем из каждого легкого вырезали пластины толщиной 0,4 см перпендикулярно к воротам легкого через все отделы легкого. Полученные срезы обезживали в восходящих по крепости спиртах, заливали в парафин и приготавливали срезы толщиной 0,4-0,5 мкм по общепринятой методике. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван-Гизон. С помощью объект-микрометра проводили измерение ширины альвеолярных ходов между замыкательными пластинками входа в альвеолы, ширину и глубину альвеол, открывающихся в альвеолярные ходы. Все измерения проводили строго перпендикулярно к

продольной оси альвеолярных ходов. Вычисляли также соотношение ширины к глубине альвеол (альвеолярный индекс), характеризующий степень выраженности ЭЛ [12].

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 вычислялась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В течение эксперимента в группах 2–4 погибли 11 животных: в группе 2 осталось 5 крыс; в группе 3 – 8 крыс, группе 4 – 6 крыс. Большинство подопытных животных погибло в первые двое суток после инстиляции эластазы. Причиной смерти во всех случаях было острое

повреждение легких. В расчеты настоящего исследования включены выжившие крысы.

Основные результаты морфометрического анализа альвеолярной ткани в разных группах животных представлены в таблице 1.

Как видно из табл. 1, ширина альвеолярных ходов в группе 2 экспериментальной эмфиземы увеличивалась в среднем на 231% по отношению контрольной группы (рис. 2a,b), что свидетельствовало об успешном моделировании ЭЛ. При введении МСК на первые сутки после панкреатической эластазы ширина альвеолярных ходов уменьшалась в среднем на 50,3% (до 66,5 мкм) по сравнению с контрольной экспериментальной эмфиземой (рис. 2c). У животных, которым МСК вводили на 7 сутки развития эмфиземы, этот показатель снижался в большей степени – на 64,5%, но был выше на 40,7% в сравнении со здоровыми животными группы 1 (рис. 2d).

Другой количественный показатель выраженности ЭЛ – альвеолярный индекс, досто-

Таблица 1

Морфометрические характеристики ацинуса в контрольной и экспериментальных группах
(n – количество исследованных кусочков легких)

Экспериментальная группа	Ширина альвеолярного хода (мкм)	Альвеолярный индекс (отношение ширины к глубине альвеол)
Группа 1 (контроль)	(n=65) 43,2 $\pm$ 2,0	(n=59) 0,78 $\pm$ 0,04
Группа 2 (эмфизема контроль)	(n=76) 100,0 $\pm$ 2,0	(n=73) 1,16 $\pm$ 0,04
Группа 3	(n=60) 66,5 $\pm$ 3,8	(n=57) 0,71 $\pm$ 0,04
Группа 4	(n=38) 60,8 $\pm$ 4,3	(n=41) 0,49 $\pm$ 0,06

Ширина альвеолярного хода	Альвеолярный индекс:
Гр 1 - Гр 2, 3, 4 $p < 0,001$	Гр 1 - Гр 2, 4 $p < 0,001$
Гр 2 - Гр 3,4 $p < 0,001$	Гр 2 - Гр 3, 4 $p < 0,001$
Гр 3 - Гр 4 $p > 0,05$	Гр 3 - Гр 4 $p < 0,001$
	Гр 1 - Гр 3 $p > 0,05$

верно возрастал на 149% в группе 2 по отношению к контролю.

При введении МСК на 1-е и 7-е сутки после эластазы альвеолярный индекс достоверно уменьшался соответственно на 63,3% и 236% по отношению к значению данного показателя в группе контрольной ЭЛ.

Исследуя показатели хемилюминисцентной активности перитонеальных макрофагов, мы получили данные, в целом отражающие морфологические изменения в эксперименталь-

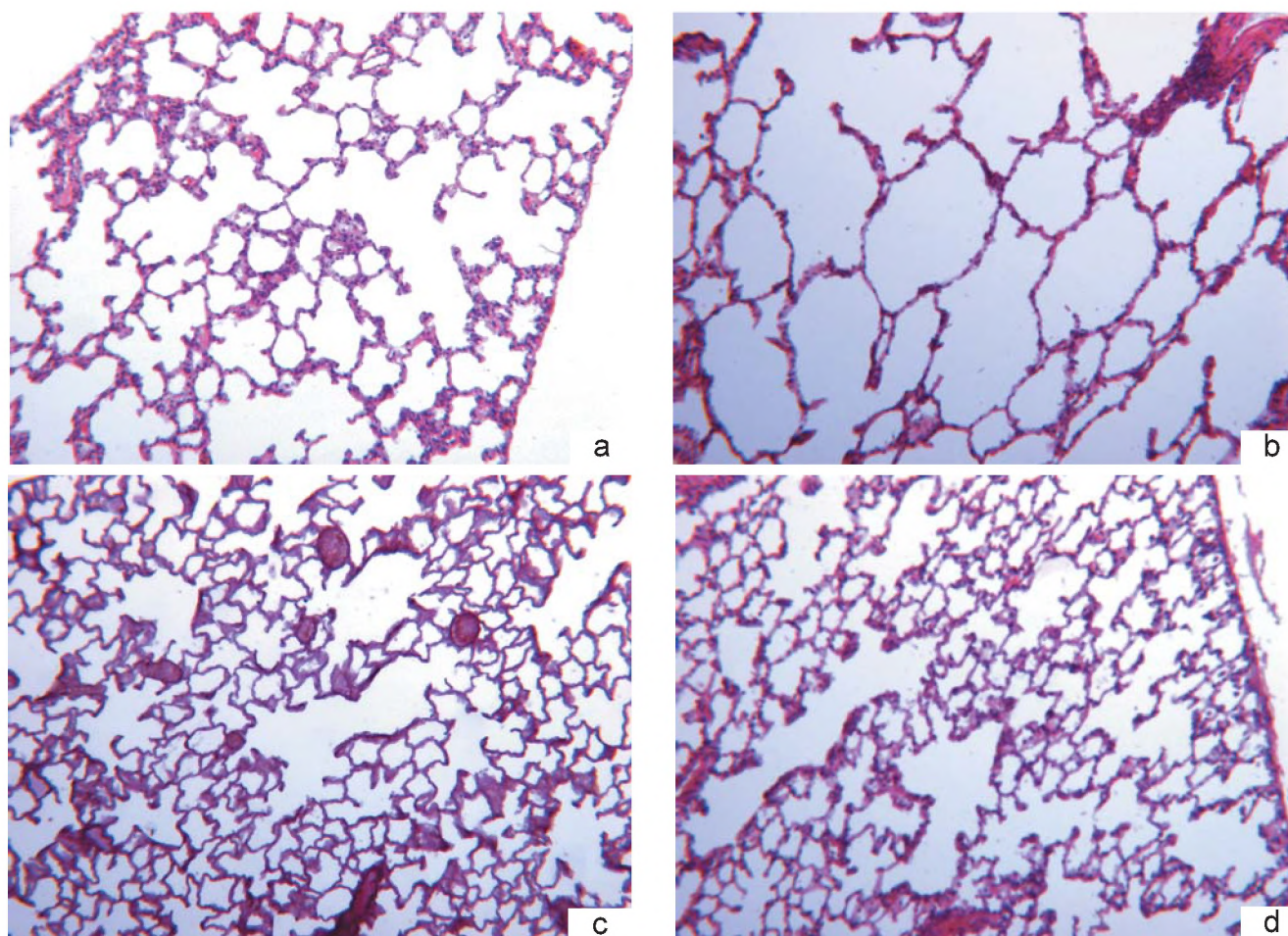


Рис. 2. Ткань легких. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

а) альвеолярные ходы и альвеолы контрольной группы (группа 1), б) расширение альвеолярных ходов при эмфиземе (группа 2), в) альвеолярные ходы и альвеолы на 21 сутки после введения МСК с 1 суток (группа 3), д) альвеолярные ходы и альвеолы на 21 сутки после введения МСК на 7 суток эксперимента (группа 4)

ных группах (табл. 2). Высший пик ХЛ-активности ПМ пришелся на животных группы 2 ($57,3 \pm 1,3$ мВ/106 клеток), что практически в 2 раза выше, чем в группе здорового контроля. В группах лечения МСК показатель ХЛ-активности ПМ снижался в среднем на 60% (группа 3) и 79,6% (группа 4), но не достигал уровня крыс без эмфиземы.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительных морфологических и иммунологических эффектах трансплантации МСК в острой эластазной модели ЭЛ. По-видимому, МСК оказали сдерживающее влияние на развитие ЭЛ после эластазного повреждения. Несмотря на то, что видимые морфологические изменения находят обычно к концу 2-й недели после введения эластазы в нижние дыхательные пути, биохимические

Таблица 2

Пиковые значения хемилюминисцентной активности перитонеальных макрофагов в контрольной и экспериментальных группах

Экспериментальная группа	Средние величины показаний пика ХЛ-активности макрофагов (миллиВольт/10 ⁶ клеток)
Группа 1	$28,8 \pm 1,1^*$
Группа 2	$57,3 \pm 1,3$
Группа 3	$35,8 \pm 1,6^*$
Группа 4	$31,9 \pm 1,9^*$

* - $p < 0,001$ в сравнении с группой 2

мические процессы деградации экстрацеллюлярного матрикса паренхимы легких наблюдаются уже в первые часы после эндотрахеальных инъекций эластазы [13]. Гибель альвеолоцитов и эндотелиоцитов, снижение содержания эластина, коллагена и ламинина в альвеолярных стенках имеет место с первого дня эластазного повреждения [13, 14]

В нашем исследовании более выраженный регенеративный эффект наблюдался в группе, получившей МСК на 7-й день эксперимента (группа 4). Данный факт требует объяснения, поскольку, как правило, раннее вмешательство приводит к лучшим результатам. Возможно, полученные нами результаты связаны с тем, что в ближайший период от повреждения легких часть МСК «отвлекалась» на нейтрализацию острого воспалительного ответа, развивающегося на введение эластазы. Известно, что острое повреждение и отек легких, вызванные бактериальными липополисахаридами, блокируются внутривенной инъекцией МСК [15]. В нашей работе причиной гибели животных было острое эластазное повреждение легких, а большая выживаемость наблюдалась в 3-й группе, что свидетельствует об участии трансплантированных в ранние сроки МСК в преодолении этого критического состояния. Доказательством противовоспалительной активности МСК могут являться результаты оценки индуцированной хемилюминесценции перитонеальных макрофагов. Массированный выброс активных радикалов кислорода (синглетный кислород, перекись водорода, гипохлорит, супероксидный анион-, гидроксильный и гидроперекисный радикалы, оксид азота и т.д.) в результате «метаболического взрыва» является одним из основных и начальных звеньев цитостатической и цитотоксической активации моно- и полиморфонуклеарных фагоцитов, естественных киллеров в отношении микробных, опухолевых и переживающих клеток [16, 17]. В настоящее время благодаря появлению хемилюминесцентных зондов (люминол и люцигенин) стало возможным количественное измерение активных радикалов кислорода в биологических жидкостях и культуральных средах с помощью хемилюминесцентного метода, который до сегодняшнего дня остается наиболее специфическим и высокочувствительным тестом оценки функциональной активности фагоцитов [18]. Используя ХЛ тест, мы увидели, что с одной стороны введение эластазы и раз-

витие эмфиземы усиливают способность эффекторных клеток генерировать активные формы кислорода (АФК), что свидетельствует о системном воспалительном ответе. С другой стороны, в группах, получивших клеточную терапию, пик ХЛ-активности перитонеальных макрофагов достоверно уменьшался, приближаясь к уровню здоровых контрольных крыс.

Поскольку известно, что острая гипоксия и окислительный стресс, всегда имеющие место при остром повреждении легких, являются индукторами апоптоза МСК [19, 20], мы предполагаем, что, подвергаясь ускоренному апоптозу после выполнения противовоспалительной роли, меньшее количество МСК участвовало в последующем процессе восстановления клеточных и каркасных структур, что объясняет больший регенеративный эффект в группе, получившей МСК не на следующий, а на 7-й день после эластазной травмы.

Механизмы восстановления паренхимы легких в результате введения МСК до настоящего времени окончательно не установлены. Хотя несколько исследований доказали миграцию в легкие и превращение экзогенных МСК в альвеолярный эпителий и эндотелий [21-23], более поздние работы установили, что трансформация в альвеолоциты происходит не более чем у 1% от введенного пула СК [24, 25]. Однако эти данные были получены не на модели эмфиземы, а при муковисцидозе и блеомициновом фиброзе. Вероятно, больший вклад в регенерацию ткани легких при эмфиземе вносят паракринные эффекты клеточной терапии. G. Zhen et al. продемонстрировали положительное влияние МСК на тканевую экспрессию фактора роста эндотелия (VEGF) и подавление апоптоза эпителия у крыс с эмфиземой, вызванной инстилляцией папаина в дыхательные пути [26]. В исследовании E.P. Ingenito et al. на модели ЭЛ у овец показана продукция МСК интегринов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена IV, ламинина и фибриллина), рецепторов фактора роста тромбоцитов и трансформирующего фактора роста $\beta 2$ [27]. В той же работе установлено, что часть МСК встраивается в альвеолярные стенки и перибронхиальный интерстиций при эндобронхиальном введении, а часть подвергается апоптозу с захватом макрофагами и дендритическими клетками.

Вероятны также активирующие эффекты экзогенных МСК на резидентные СК легких.

Как и в других органах, в легких имеются собственные МСК, среди которых выделяют клетки протоков подслизистых желез трахеи, базальные клетки межхрящевых зон нижней части трахеи, клетки Клара бронхиол и альвеолярных ходов и альвеолоциты II типа [28]. Одним из путей активации стационарных СК легких может быть экспрессия экзогенными СК ростовых факторов, в частности фактора роста кератиноцитов [29]. По-видимому, суммация разных эффектов трансплантированных МСК как основного компонента физиологической и «аварийной» регенерации различных органов и тканей взрослого организма [30] определяет как торможение развития ЭЛ, так и восстановление поврежденных структур ткани легких в острой эластазной модели.

Заключение

Наше исследование подтвердило принципиальную возможность сдерживающего, регенеративного и системного противовоспалительного эффекта при внутривенном введении ал-

логенных МСК в экспериментальной модели эмфиземы легких у крыс. Учитывая низкую иммуногенность МСК, можно ожидать подобного эффекта и при введении ксеногенных МСК, что наблюдалось в экспериментальных моделях других заболеваний [31]. Отдавая отчет в различии механизмов развития эмфиземы легких у животных при остром эластазном повреждении воздухоносных путей и у человека под влиянием хронической экспозиции табачного дыма, мы полагаем, что у больных с прогрессирующей эмфиземой, в основе которой лежит хроническое воспаление нижних дыхательных путей, трансплантация МСК может быть эффективным методом лечения. Следующим шагом должно стать проведение клинических исследований для оценки эффективности и безопасности данной технологии. При этом успехом можно считать не только обратное развитие патологического процесса, но даже замедление прогрессирования заболевания, которое на сегодняшний день невозможно ни консервативными, ни хирургическими методами.

Литература

- Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006; 28(3): 523-32.
- National Heart Lung and Blood Institute. The definition of emphysema. Report of a Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir. Dis.* 1985;132(1): 182-85.
- Massaro, G.D., Massaro, D. Retinoic acid treatment partially rescues failed septation in rats and in mice. *Am. J Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 278(5), L955-L960.
- Kaza, A.K., Kron, I.L., Kern, J.A., et al. Retinoic acid enhances lung growth after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(5), 1645-50.
- Vlanovich G, Russel ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and Connective Tissue Changes in Alveolar Septal Walls in Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(6): 2086-92.
- Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ. *Пульмонология*, 2008, (3): 35-41.
- Zhen G, Liu H, Gu N, Zhang H Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema. *Front Biosci.* 2008;13: 3415-22.
- Schweitzer KS, Johnstone BH, Garrison J et al Adipose Stem Cell Treatment in Mice Attenuates Lung and Systemic Injury Induced by Cigarette Smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2): 215-25.
- Kubo H. Lung Repair and Regeneration -Animal Models. Cell therapy for lung disease. Pub. by Imperial College Press, London, 2010: 199-235.
- Цыб А.Ф., Конопляников 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; 59(9): 71-6.
- Петров В.Н., Конопляников А.Г., Саяпина Е.В. и др. In vitro модифицирующее воздействие мезенхимальных стволовых клеток на продукцию макрофагами активных форм кислорода в аллогенной и ксеногенной системах совместных культур. В кн.: "Аутологичные стволовые клетки. Экспериментальные исследования и перспективы клинического применения. (под редакцией В.А.Ткачука)", М., изд Литтерра, 2009; 429-48.
- Таков Р.Г. Патологическая анатомия и патогенез хронической обструктивной эмфиземы легких. Автореферат дисс...канд.мед.наук. М.1966. 25 с.
- Lest C.H.A., Versteeg E.M.M., Veerkamp J.H., Kuppevelt T.H. Digestion of proteoglycans in porcine pancreatic elastase-induced emphysema in rats. *Eur Respir J.* 1995, 8, 238-245.

14. Rubio ML, Martin-Mosquero MC, Ortega M et al. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1500-6
15. Mao M., Wang S.N., Lv X.J. et al. Intravenous delivery of bone marrow-derived endothelial progenitor cells improves survival and attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Shock*. 2010; 34(2):196-204.
16. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука. 1989. 344 стр.
17. Tauber A.I, Babior B.M. O₂- and host defense: the production and fate of O₂- in neutrophils. *Photochem. Photobiol*. 1978; 28(4-5): 701-9.
18. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. ВИНТИ. М. 1989; т. 24. 176 с.
19. Wei H., Li Z., Hu S. et al., 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. *J Cell Biochem*. 2010 Nov 1;111(4): 967-978.
20. Das R, Jahr H, van Osch GJ, Farrell E. The role of hypoxia in bone marrow-derived mesenchymal stem cells: considerations for regenerative medicine approaches *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Apr;16(2):159-68
21. Krause D.S., Theise N.D., Collector M.I. et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001 May 4; 105(3): 369-77.
22. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V. et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development*. 2001;128(24):5181-8.
23. Wang G., Bunnell B.A., Painter R.G. et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2005; 102(1): 186-91.
24. Kotton D.N., Fabian A.J., Mulligan R.C. Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005; 33(4):328-34.
25. Loi R., Beckett T., Goncz K.K. et al. Limited restoration of cystic fibrosis lung epithelium in vivo with adult bone marrow-derived cells. *Am J Respir. Crit Care Med*. 2006;173(2): 171-9.
26. Zhen G., Xue Z., Zhao J. et al. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy*. 2010;12(5): 605-14.
27. Ingenito EP, Tsai L, Murthy S, Tyagi S, Mazan M, Hoffman A. Autologous lung-derived mesenchymal stem cell transplantation in experimental emphysema. *Cell Transplant*. 2011 Feb 3;1-44.
28. Roomans GM Tissue engineering and the use of stem/progenitor cells for airway epithelium. *European Cells and Materials*. 2010; 19: 284-299.
29. Gomperts B.N., Belperio J.A., Fishbein M.C., Keane M.P., Burdick M.D., Strieter R.M. Keratinocyte growth factor improves repair in the injured tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37(1): 48-56.
30. Mimeault M., Hauke R., Batra S.K. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(3): 252-64.
31. Tse W.T., Pendleton J.D., Beyer W.M. et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3):389-97.

Информация об авторах:

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель главного врача по научной работе
ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА России, д.м.н. Тел.: (495) 395-05-11, e-mail: averyanovav@mail.ru

Конопляников 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

Петров Василий Николаевич – ведущий научный сотрудник МРНЦ Минздравсоцразвития России, к.м.н.

Конопляникова Ольга Андреевна – ведущий научный сотрудник МРНЦ Минздравсоцразвития России, к.б.н.

Агаева Екатерина Викторовна – научный сотрудник МРНЦ Минздравсоцразвития России

Цыб Анатолий Федорович – директор МРНЦ Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор, академик РАМН

Кузовлев Олег Петрович – главный врач ФГУЗ КБН № 83 ФМБА России, д.м.н., профессор

Брюховецкий Андрей Степанович – Ген. директор ЗАО "Нейровита", д.м.н., профессор

Кулагина Наталья Сергеевна – врач ординатор КБН №83 ФМБА России

Трусов Алексей Евгеньевич – ординатор ГКБ №57, Москва

Войтковская Ксения Сергеевна – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.С. Сайковский, В.В. Бабак, М.А. Григорьева

ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА, Москва

Рецидивирующий полихондрит – редкое системное воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его исчезновения. Проведен анализ имеющихся данных о патогенезе, разнообразных клинических проявлениях и методах лечения заболевания. Дано описание собственного наблюдения рецидивирующего полихондрита.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит

RELAPSING POLYCHONDritis. A CASE FROM PRACTICE

Saykovsky R.S., Babak V.V., Grigoreva M.A.

Relapsing polychondritis is a rare systemic inflammatory disease of cartilage resulting in structure changes of cartilage until its disappearance. The analysis of the present data on pathogenesis, different clinical manifestations and methods of treatment is performed. The own clinical observation of relapsing polychondritis is described.

Keywords: relapsing polychondritis

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) – системное прогрессирующее воспалительное заболевание хрящевой ткани, приводящее к структурным изменениям хряща вплоть до его полного исчезновения. К особенностям этого заболевания можно отнести волнообразное течение, поражение хряща многих органов, однако в первую очередь ушей, носа, верхних дыхательных путей (гортани, трахеи).

РПХ относится к редким заболеваниям. К настоящему времени в мире описано около 800 случаев, ежегодно появляется около 30 новых больных. По данным клиники Mayo, частота заболевания составляет 3,5 случая на 1 млн населения [1]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, заболеть могут люди любой расы, однако чаще белые (европеоиды). Данное заболевание может встречаться под названиями системная хондромалиция, панхондрит, хронический атрофический полихондрит.

Впервые РПХ описан в 1923 г. Jaksh-Wartenhorst. Он сообщил о 32-летнем пациенте, в течение 18 месяцев страдающем от боли, распухания, покраснения ушных раковин, носовой перегородки, наружных слуховых проходов, надгортанника и впервые назвал это состояние полихондритом. Следующая публикация

относится только к 1960 г., когда группа исследователей (Pearson, Kline, Newcomer) описали 12 случаев подобного заболевания [2]. Был выявлен рецидивирующий характер болезни и впервые дано сохранившееся по настоящее время название болезни – рецидивирующий полихондрит (relapsing polychondritis) с подробным описанием клинической картины.

К настоящему времени этиологического фактора заболевания не выявлено. Имеются указания на аутоиммунный механизм развития, что подтверждается обнаружением у больных в период высокой активности процесса большого количества антител к коллагену II типа в крови, а в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3. То, что особенностью аутоиммунного процесса является поражение хряща, привело исследователей к гипотезе, что центральное место в патогенезе РПХ занимают хрящ-специфические антитела. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) к хрящ-специфическому коллагену II, IX и XI типов выявлены у 30-70% больных РПХ. Наиболее характерны антитела к коллагену II типа, которые присутствуют в острой фазе заболевания и их уровень четко коррелирует с актив-

ностью болезни [3, 4]. Однако считать данные антитела специфичными для РПХ нельзя, так как они выявляются и при ревматоидном артрите (РА). Роль аутоиммунных механизмов подтверждается наличием, наряду с гуморальными, и клеточными иммунными реакциями: лимфоциты периферической крови больных рецидивирующим полихондритом, в отличие от лимфоцитов здорового человека, активно реагируют на экстракт здорового хряща.

Патоморфологические изменения заключаются в потере хрящевым матриксом гликозаминогликанов, инфильтрации хряща лимфоцитами и плазматическими клетками, в образовании грануляционной ткани; в заключительной стадии формируется фиброз. Гистологическая картина пораженной хрящевой ткани одинакова вне зависимости от локализации и высокоспецифична для данного заболевания. Хрящевой матрикс, в норме имеющий базофильную реакцию (синюю), становится ацидофильным (розовым) при окрашивании препарата гематоксилином и эозином. Инфильтрат состоит из клеток воспаления (вначале появляются полиморфно-ядерные лейкоциты, спустя некоторое время преобладают лимфоциты и плазматические клетки) и проникает вглубь хрящевой ткани с периферии. Рост грануляционной ткани и фиброз развиваются рядом с воспалительными клеточными инфильтратами, что нередко ведет к секвестрации фрагментов хряща. С помощью электронной микроскопии в хондроцитах обнаружено увеличение количества липидов и лизосом. Высказывается мнение, что эти лизосомы, по-видимому, высвобождаются из поврежденных хондроцитов. Наличие значительного количества лизосом и их ферментов в хряще, вероятно, может обусловить деградацию протеинополисахаридного комплекса основного вещества хряща и клеточных элементов с последующим их разрушением и фиброзом [4, 5].

Клинические проявления рецидивирующего полихондрита представлены общими, или конституциональными симптомами и локальными признаками заболевания. Конституциональные симптомы могут наблюдаться при большинстве ревматических заболеваний – это лихорадка, потеря массы тела, кожная сыпь. Нередко начало заболевания проявляется только подобной симптоматикой, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Локальные признаки болезни столь яркие и спе-

цифичные, что диагностировать ее может каждый врач, знакомый с данным заболеванием. В течение первых лет болезнь может протекать волнообразно в виде обострений и ремиссий, сменяясь затем прогрессивным течением.

Аудиовестibuлярные симптомы. Наиболее характерная локализация воспалительного процесса при РП – ушные раковины, частота поражения которых достигает 84% случаев. Внезапно появляется боль и болезненность в них, быстро присоединяются отечность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска наружного уха, не затрагивающие мочку. Чаще в начале заболевания поражается одна ушная раковина, однако при последующих обострениях в процесс вовлекается и вторая. Постепенно в них уменьшается количество хрящевой ткани и ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным – «ухо в виде цветной капусты». Воспаление может захватывать ретроаурикулярные мягкие ткани, слуховой проход, структуры среднего и внутреннего уха, являясь причиной слуховых и вестибулярных расстройств. Больной не может спать на пораженной стороне. Также быстро может развиваться снижение слуха, звон в ушах (как периодический, так и постоянный). Нередко появляется головокружение, приобретающее иногда тяжелый характер, сопровождающееся неустойчивостью, тошнотой и даже рвотой [6, 7].

Хондрит носа. Частота поражения хрящей носа достигает 64% и проявляется заложенностью, ринореей, носовым кровотечением, болезненным чувством распирания в области переносицы, хотя некоторое время поражение носа может протекать клинически скрыто. В результате длительно текущего воспаления хрящевой ткани носа происходит коллапс хряща, спадение спинки носа с развитием седловидной деформации [7].

Мышечно-скелетные симптомы. Артралгии или ассиметричный, неэрозивный, недеформирующий поли/моноартрит с вовлечением как крупных, так и мелких суставов, частота встречаемости которых достигает 71%. Характерна боль в ребрах, груди, парастеральных сочленениях, что ограничивает дыхательную экскурсию. Миалгии бывают как постоянными, так и преходящими. Нередко больные указывают на боль в икроножных мышцах, что может вызвать хромоту.

Глазные симптомы встречаются примерно у половины больных. Вследствие воспаления

соединительнотканной оболочки глаза развивается проптоз (смещение глазного яблока вперед и вниз), отек конъюнктивы, периорбитальный отек, офтальмоплегия, снижение остроты зрения, диплопия. У больных РПХ описано развитие склерита или эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, ретинопатии (микроаневризмы, геморрагии, экссудаты), венозных и артериальных тромбозов сетчатки, ишемической нейропатии глазного нерва.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается в 25% случаев РПХ. Наиболее часто развивается аортальная недостаточность вследствие расширения корня аорты, что отличает ее от аортальной недостаточности при других ревматических заболеваниях. Реже встречаются митральная недостаточность, перикардиты, аритмии и нарушения проводящей системы сердца. Описаны инфаркты миокарда.

Поражение дыхательных путей является наиболее тяжелым и прогностически значимым проявлением РПХ. Ограниченное поражение дыхательных путей может быть бессимптомным. При локализации воспаления в области гортани и трахеи появляются непродуктивный кашель, дисфония, стридорозное дыхание, инспираторная одышка, осиплость голоса, болезненность в области щитовидного хряща или передней стенки трахеи. При поражении бронхов 1-го и 2-го порядка клиническая картина напоминает бронхиальную астму. На ранних стадиях заболевания преобладают отек и прорастание воспалительной ткани в просвет трахеи, глотки, подглоточного пространства, гортани. В дальнейшем развиваются контрактуры вследствие фиброзных изменений, уменьшается хрящевая поддержка, что приводит к динамическому коллапсу дыхательных путей при форсированном вдохе и выдохе. Развиваются одышка при незначительной физической нагрузке, мучительный кашель, присоединяются повторные интеркуррентные инфекции. В тяжелых случаях отек гортани и надгортанника могут привести к тяжелой нарастающей одышке, стридорозному дыханию, приступам удушья или дыхательной недостаточности, требующей проведения неотложной трахеостомии. Воспалительные процессы в дыхательных путях, периодически обостряющиеся или персистирующие, ведут или к стенозу трахеи, или к динамическому спадению дыхательных путей вследствие распла-

вления хрящевых колец трахеи и бронхов [8].

Поражение почек проявляется в форме очагового пролиферативного гломерулонефрита, сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, которые могут привести к уремии.

Гастроэнтерологические симптомы: дисфагия вследствие поражения хрящей глотки.

Поражение центральной нервной системы. Упорная головная боль, нейропатия черепно-мозговых нервов (II, VI, VII, VIII пары), судорожные припадки, энцефалопатия, гемиплегия и атаксия.

Патогномоничных лабораторных и инструментальных тестов для диагностики РПХ не существует. Лабораторные данные при РПХ неспецифичны и отражают течение воспалительного процесса. В фазе обострения заболевания характерно ускорение СОЭ, которое может быть очень высоким (до 50-60 мм/час). Часто имеется умеренный лейкоцитоз, что затрудняет выявление столь частых при этом заболеваниях инфекционных осложнений. Наблюдается умеренная нормохромная анемия. Могут появляться низкие титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

Нарушения функции различных органов выявляются с помощью рентгенографии. На рентгенограммах мягких тканей шеи можно видеть сужение воздушного столба в трахее, что свидетельствует о ее стенозе. Кальцификация хряща подтверждает диагноз РПХ. Рецидивирующее воспаление ушных раковин приводит к отложению кальция в хрящевом матриксе. Однако этот признак иногда встречается и при других состояниях, особенно после отморожения. Компьютерная томография позволяет оценить степень поражения от верхней части трахеи до долевых бронхов, утолщение и стеноз трахеи и бронхов, наличие кальцификации, а также выявить степень отека подвязочного пространства глотки. Этот метод более информативен и менее опасен, чем бронхоскопия.

Магнитно-резонансная томография позволяет дифференцировать утолщение грудной аорты от ее дилатации. Этот метод также позволяет оценить эффективность лечения.

Другие методы инструментального обследования для диагностики поражений при РПХ: ЭХО-КГ, исследование легочной функции, ЭКГ.

Что касается биопсии тканей, то рекомендуется избегать биопсии хряща, т.к. нередко раз-

вивается инфекционное осложнение и косметологический дефект. Может быть полезной биопсия кожи.

Для диагностики РПХ предложено несколько вариантов критериев; наибольшее признание в настоящее время получили критерии Мак Адама (1976 г.), в которых приоритет отдается клиническим признакам:

- Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин.
- Неэрозивный воспалительный полиартрит.
- Хондрит хрящей носа.
- Воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит/эписклерит и/или увеит.
- Хондрит с локализацией в хрящах гортани и/или трахеи.
- Повреждение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейро-сенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружениями.

Для установления диагноза РПХ необходимо наличие трех или более диагностических критериев. В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение, либо эффект от терапии кортикостероидами.

Своевременное распознавание и дифференциальную диагностику РПХ также затрудняет нередкое выявление симптоматики, характерной для других аутоиммунных заболеваний, чаще всего того или иного системного васкулита, гранулематоза Вегенера, болезни Бехчета, ревматоидного артрита и болезни Шегрена. Это послужило основанием для ряда авторов заявить, что в 25-35% случаев РПХ сочетается с этими заболеваниями, т.е. имеют место две болезни. Мы считаем, что более обосновано мнение о развитии характерных для аутоиммунных заболеваний перекрестных (overlap) синдромов.

По последним данным [9], 5-летняя выживаемость составляет 66-74%, 10-летняя выживаемость – 55%. Наиболее частой причиной смерти при РПХ является вторичная инфекция на фоне глюкокортикоидной терапии; смерть вследствие поражения органов дыхания, по данным разных авторов, развивается в 10-50% всех случаев. Третьей причиной смерти является поражение почек и развитие уремии. Нередкой причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения (расслоение аневризмы аорты).

Лечение

Цель лечения: уменьшение выраженности симптоматики заболевания и предотвращение разрушения хряща. Вследствие того, что РПХ является очень редким заболеванием, контролируемых исследований методов лечения не проводилось. Основным методом лечения по настоящее время является глюкокортикоидная терапия. В острой фазе заболевания назначается преднизолон до 60 мг в сутки. При недостаточной эффективности доза препарата может достигать 100 мг в сутки. Также применяются цитостатические препараты: азатиоприн, метатрексат, циклофосфамид, циклоспорин А. Имеются сообщения об эффективности противомикробного препарата дапсон, подавляющего лизосомальную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. В последние годы в литературе широко обсуждается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (инфликсимаб, этанерсепт), антител к СД-20 (ритуксимаб). Приводятся описания единичных случаев эффективности применения данных препаратов, однако специально организованных исследований не проводилось из-за редкой встречаемости заболевания.

Клинический случай. Больной Ч., 66 лет, поступил в ревматологическое отделение Клинической больницы № 83 ФМБА России 27 июля 2011 г. с жалобами на сильные боли в ушных раковинах, их покраснение, боли в правой половине носа, болезненные узелки на предплечьях, боли в правом голеностопном суставе, шейном отделе позвоночника, длительное повышение температуры до 38°C. Заболел 2,5 месяца назад, когда появились боли при глотании, в нижней части грудины, в глазных яблоках при движении. В анализе крови СОЭ – 35 мм/час. Через 3-4 недели появились резкие боли и покраснение ушных раковин, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, болезненные подкожные образования в области внутренних поверхностей предплечий, голеней, припухание левого голеностопного сустава, повышение температуры тела до 38°C. Из-за боли в ушных раковинах не мог спать на боку. Отмечалась небольшая болезненность при пальпации спинки носа, припухание левого голеностопного сустава. В анализе крови от 25.06.2011 ускорение СОЭ до 66 мм/час. Принимал нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП) – с маловыраженным эффектом. За время болезни потерял 15 кг веса. При осмотре: состояние удовлетворительное. Температура тела 37,5-37,7°C по вечерам. Пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы чистые. Обе ушные раковины резко гиперемированы, припухшие (рис.1). Пальпация их невозможна из-за резкой болезненности. Изменений носа нет, небольшая болезненность спинки носа при пальпации. Болезненность при пальпации и небольшое припухание правого голеностопного сустава. В анализе крови: Hb – 13,3 г/дл, лейкоциты – $19,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 75%, СОЭ – 33 мм/час. Антитела к миелопероксидазе (pANCA), протеиназе (cANCA), нДНК не обнаружены. ANA профиль IgG (аутоантитела к экстрагируемым антигенам): Ro-52 положительный++, остальные тесты отрицательные.

Дополнительные исследования. Функция внешнего дыхания (спирометрия) с бронхолитиками. Нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени тяжести. Положительной реакции на вентолин не получено.

Рентгенография кистей и дистальных отде-

лов стоп: без существенных изменений.

Консультация оториноларинголога. Изменений хряща носа и гортани не выявлено.

Исходя из того, что у пациента имеются конституциональные симптомы (лихорадка, потеря веса), хондрит ушных раковин и носа, неэрозивный артрит, диагностирован рецидивирующий полихондрит. Однократно внутривенно капельно введен дексаметазон 20 мг на 250 мл физиологического раствора. Температура тела нормализовалась, боль и припухание ушных раковин уменьшились. Больной после однократного введения дексаметазона смог спать на боку. Назначен метилпреднизолон по 20 мг в день. Сохранялась нормальная температура тела, исчезли изменения, боль и болезненность при пальпации ушных раковин, болезненность при пальпации носа. Однако СОЭ снизилась только до 33 мм/час, СРБ – 54,6 мг/л. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить прием метилпреднизолона в дозе 16 мг/сут. Повторная консультация проведена через 1,5 месяца, 28.09.2011 г. Больной продолжал принимать метилпреднизолон в рекомендованной дозе – 16 мг в сутки. Изменения в ушных раковинах не рецидивировали (рис.2), боли и болезнен-



Рис. 1. Ушная раковина при РПХ до лечения



Рис. 2. Ушная раковина при РПХ через 1,5 мес. после лечения глюкокортикостероидами.

ности при пальпации в ушах и носу не было. Однако вновь появился болезненный узелок в области левого предплечья. В анализе крови СОЭ – 25 мм/час, СРБ – 7,2 мг/л. Рекомендовано начать медленное снижение дозы метилпреднизолона до 12 мг в сутки.

Таким образом, быстрый и выраженный клинико-лабораторный эффект от лечения глюкокортикостероидами подтверждает диагноз ре-

цидивирующего полихондрита. Отсутствие деформации ушных раковин, хрящей носа, верхних дыхательных путей объясняется малой продолжительностью заболевания и своевременно начатой глюкокортикоидной терапией.

Думаем, что данное заболевание мало знакомо врачам других специальностей и приведенный литературный обзор и описание клинического случая будут полезны.

Литература

1. Clement J. Michet. Last literature review version. Clinica Mayo, 19.2: May, 2011.
2. Pearson C.M, Kline H.M., Newcomer V.D. Relapsing polychondritis. N Engl J Med 1960; 263: 51-58.
3. Foldart J.M., Abe S., Martin G.I.R., Zizic T.M. et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Engl J Med. 1978; 299:1203-1207.
4. Рецидивирующий полихондрит: диагностируем то, что знаем? / А. А. Годзенко, Е. Е. Губарь // Consilium medicum. 2008. Том 10, № 2. С. 37-39.
5. Herman J.H. Polychondritis. Curr Opin Rheumatol. 1991 Feb; 3(1): 28-31.
6. McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R., Pearson C.M. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and review of the literature, Medicine (Baltimore). 1976 May; 55(3):193-215.
7. Trentham D. E. Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; с разрешения Cohen P R, Rapmi R P Relapsing polychondritis Int J Dermatol. 1986; 25(5): 280-285.
8. Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis. Ann Thorac Surg. 1991; 51: 686-692.
9. Michet CJ Jr., McKenna CH., Luthra HS., O'Fallon W.M. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med. 1986 Jan. 104(1):74-78.

Информация об авторах:

Сайковский Роман Станиславович – заведующий ревматологическим отделением ФГУЗ КБ №83 ФМБА России. к.м.н.
Тел.: {495} 395-61-94; e-mail: rheumacenter@yandex.ru

Бабак Валерия Валерьевна – врач-терапевт ФГУЗ КБ №83 ФМБА России
e-mail: lerababak@gmail.com

Григорьева Марина Александровна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней ИГК ФМБА России
e-mail: gmarina1987@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

В.В. Хиновкер^{1,2}, А.В. Стёкина¹, Е.А. Топорова¹

¹ФГБУЗ "Сибирский клинический центр" ФМБА России

²ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск

В статье представлен случай лечения больной боковым амиотрофическим склерозом в финальной стадии, потребовавший проведения ИВЛ в домашних условиях.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, домашняя ИВЛ, гастростомия.

A CASE OF HOME VENTILATION IN TREATMENT OF ALS IN TERMINAL STAGE

Khinovker V.V., Stekina A.V., Toporova E.A.

The case of Amyotrophic Lateral Sclerosis in terminal state with required domiciliary lung ventilation is discussed.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, home ventilation, gastrostomy.

Лечение больных в финальной стадии бокового амиотрофического склероза (БАС) представляет собой не только проблему медицинского характера, но и социально-этическую. Этот вопрос так и не решен в настоящее время ни в нашей стране, ни зарубежом.

Боковой (латеральный) амиотрофический склероз (также известен как болезнь моторных нейронов, болезнь Шарко, в англоязычных странах – болезнь Лу Геринга) – медленно прогрессирующее, неизлечимое дегенеративное заболевание центральной нервной системы неизвестной этиологии, при котором происходит поражение как верхних, так и нижних (передние рога спинного мозга и ядра ЧМН) двигательных нейронов, что приводит к параличам и последующей атрофии мышц. Болезнь может начаться практически с любой группы мышц, но со временем поражение приобретает симметричный генерализованный характер. БАС неуклонно прогрессирует, приводя к глубокой инвалидизации больного – полному отсутствию движений в конечностях, неспособности самостоятельно дышать и глотать пищу [1, 2, 3]. Однако психические функции остаются

полностью сохранными. Будучи глубоко инвалидизированным в физическом плане, больной БАС остается интеллектуально и духовно полноценным человеком. Больной БАС любой стадии может заниматься интеллектуальным трудом и быть социально успешным. Например, Стивен Хокинг, всю свою взрослую жизнь страдающий БАС, является одним из мировых лидеров в области астрофизики [4].

Тем не менее, продолжительность жизни больных с БАС лимитирована лишь качеством оказания медицинской помощи. Все жизненно важные функции, страдающие при БАС, поддаются эффективному замещению. В первую очередь это функции питания, дыхания и откашливания мокроты. Проблема питания больных БАС полностью разрешается после проведения гастростомии. [5]

Протезирование функции дыхания производится при помощи искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии грубых бульбарных нарушений возможна так называемая – неинвазивная ИВЛ. В более тяжелых случаях необходима трахеостомия [5].

Проведение ИВЛ возможно и в домашних

условиях. Об этом свидетельствует богатый опыт США и Европы. Так, в Европе в 2002 г. у 6,6 больных на 100 000 населения проводилась ИВЛ на дому (в 87% случаев – неинвазивная, в 13% случаев – через трахеостому) [6]. Число больных, находящихся на домашней ИВЛ, стремительно увеличивается по мере накопления опыта применения методики [7]. Доказано положительное влияние раннего начала «домашней ИВЛ» на продолжительность жизни пациентов с БАС [8].

Мы приводим случай лечения больной БАС в нашей клинике.

Больная Х., 57 лет, поступила в неврологическое отделение СКЦ ФМБА 28.06.10 г. с верифицированным диагнозом: Боковой амиотрофический склероз, смешанная форма, бульбарный синдром, тетраплегия.

Спустя двое суток, учитывая нарастающие явления дыхательной недостаточности, прогрессирующий бульбарный синдром, больная переведена на ИВЛ. В течение дневного времени ИВЛ проводилась во вспомогательном режиме (BIPAP) с параметрами вентиляции: $f=10-14'$, $PIP=14-18$ см H_2O , $PEEP=4-6$ см H_2O , $V_t=420-500$ мл, $MV=6,3$ л/мин, $FiO_2=0,21-0,3$, $TI:E=1:2$, $Trigger=1$ л/мин. Вентиляция проводилась под контролем газов крови ($PaO_2=96$ ммHg, $PaCO_2=31$ ммHg, $pH=7,39$), сатурации (93-97%) с периодическими отключениями для самостоятельного дыхания на 30-100 мин. по 2-3 раза в день. Ночью проводилась ИВЛ в режиме PCV ($f=14'$, $PIP=18$ см H_2O , $PEEP=5$ см H_2O , $FiO_2=0,3$, $TI:E=1:2$). Необходимо отметить, что тренировки дыхательной мускулатуры были неэффективными и время самостоятельного дыхания предсказуемо постепенно сокращалось.

Учитывая диагноз, неблагоприятный прогноз заболевания, пациентке была незамедлительно наложена трахеостома и ИВЛ, и санация ТБД проводилась через трахеостомическую трубку.

Во время пребывания в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР), через 12 дней после поступления, у больной развилась вентилятор-ассоциированная правосторонняя нижнедолевая пневмония с двухсторонним гнойным эндобронхитом, вызванная *Streptococcus pyogenes*, по поводу которой проводилась массивная антибактериальная терапия (Тиенам – 15 сут., Сульперазон – 6 дней, Амикацин – 6 дней).

В виду выраженного бульбарного синдрома с целью продленной нутритивной поддержки 25.11.10 больной наложена гастростома.

До стомирования больная питалась через назогастральный зонд.

В какой-то момент встал вопрос о дальнейшей судьбе пациентки. Ситуация облегчалась позитивным настроением больной, отсутствием признаков депрессии. Родственники и сама больная настаивали на продолжении респираторной поддержки в условиях дома.

К сожалению, финансовое положение (пенсионеры) семьи не позволило им купить аппарат ИВЛ за собственные средства. Также безуспешными оказались официальные обращения в отдел социальной поддержки и Минздрав.

Спустя шесть месяцев нахождения больной в ОАР, клиника приняла решение передать в безвозмездное пожизненное пользование аппарат ИВЛ "Puritan Bennet 760" и транспортировать пациентку домой.

Муж пациентки, помогавший в уходе за ней все это время в ОАР, был проинструктирован об особенностях ухода за больной, правилах обработки аппарата, правилах ухода за трахеостомой, кормления через гастростому.

К моменту написания статьи больная проживает в Сухобузимском районе, продолжая находиться на домашнем лечении в течение десяти месяцев после выписки из стационара. Параметры вентиляции в настоящее время: PCV, $f=16'$, $PEEP=5$ см H_2O , $PIP=19$ см H_2O , $FiO_2=0,21$, $TI:E=1:2$, $Trigger=1$ л/мин.

Пациентка чувствует себя удовлетворительно, в динамике не теряет вес, однако активные движения сохраняются только в мимической мускулатуре (рис.).



Рис. Пациентка дома.

Обсуждение

К сожалению, способы преодоления физических ограничений и реализации тех человеческих возможностей, которые имеет больной БАС, малодоступны в России. Выполнение гастростомии и трахеостомии возможно в рамках обязательного, либо добровольного медицинского страхования. Однако зачастую больные и их родственники сталкиваются с глубоким непониманием со стороны работников здравоохранения. Госпитализировать пациента в финальной стадии заболевания в стационар весьма затруднительно практически, поскольку следом будет необходимо решать вопрос о выписке пациента, находящегося на постоянной принудительной или вспомогательной искусственной вентиляции легких. Приобретение аппарата ИВЛ не входит ни в одну государственную программу РФ. Кроме того, отсутствует амбулаторная инфраструктура, помогающая обеспечить безопасность таких пациентов в домашних условиях (проблемы отключения электроэнергии, приобретения необходимых расходных материалов, методическая помощь специалистов респираторной поддержки).

Ситуация в России разительно отличается от таковой в Европе, США, Японии и других странах, в которых покупка аппарата ИВЛ, а также инсuffлятора-эксуффлятора и прочего

необходимого оборудования осуществляется в рамках медицинского страхования либо за государственный счет. Существуют мощные международные ассоциации, осуществляющие поддержку исследований в области БАС и оказывающие помощь больным (например ALSA).

Проблема больных, нуждающихся в длительной, либо пожизненной ИВЛ, остается открытой в нашей стране. Если место лечения подобных больных, находящихся в бессознательном состоянии или с синдромом малого сознания определено как отделение реанимации стационара, в котором данный пациент оказался, то возможности проведения «домашней» ИВЛ скорее лежат в обозримом будущем.

В данной статье представлен случай счастливого исключения из правил, позволяющий существенно повысить качество жизни больной в финальной стадии заболевания БАС.

Выводы:

1. Современное лечение позволяет значительно продлить жизнь больных БАС в кругу семьи, любящих родственников.

2. Вопрос об обеспечении инвалидов аппаратами ИВЛ, методической поддержкой и специализированной медицинской помощью для проведения безопасной домашней ИВЛ так и остается нерешенным.

Литература

1. Боковой амиотрофический склероз. / под ред. И.А. Завалишина, М., 2009.

2. Скворцова В.И., Левицкий Г.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона // Consilium medicum. 2004; 6 (8).

3. Скворцова С.А., Лимборская С.А., Соколов К.В., Левицкий Г.Н. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 102 (4): 68-76.

4. Болезни нервной системы. Руководство для врачей в 2 т. /под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман, М., 2001г.

5. Bosario GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. Neurologic Clinics. 2001; 19(4):801-827.

6. Lloyd-Owen S.J. et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J. 2005; 25: 1025-1031.

7. Dybwik K., Tolleli T., Nielsen E.W., Brinchmann B.S. Why does the provision of home mechanical ventilation vary so widely? Chron Respir Dis. 2010; 7(2): 67-73.

8. Farrero E, Plats E., Povedano M. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. Chest. 2005; 127: 2132-2138.

Информация об авторах:

Хиновкер Владимир Владимирович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО Красноярского государственного университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, к.м.н. Тел.: +7-913-533-61-90, e-mail: vhinov@hotmail.com

Стёкина Александра Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, e-mail: saw.81@mail.ru

Топорова Елена Анатольевна – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПСЕВДОКИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАСПОЛОЖЕННОЙ В ЗАДНЕМ СРЕДОСТЕНИИ

О.Р. Шабловский, Ю.В. Иванов, Н.Ю. Уразовский, Ю.В. Кемеж, О.Е. Нечаева

ФГУЗ «Клиническая больница №83» ФМБА России, Москва

В статье представлены краткие сведения об этиологии, классификации, основных методах хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы, а также наиболее типичные их локализации в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Описан клинический случай редкого расположения псевдокисты поджелудочной железы в заднем средостении, потребовавший большого количества дополнительных методов исследования и времени для уточнения диагноза.

Ключевые слова: псевдокиста поджелудочной железы, операция, средостение.

THE CASE OF RARE PSEUDOCYST OF PANCREAS LOCATED IN POSTERIOR MEDIASTINUM

Shablovskii O.R., Ivanov Yu.V., Urazovskii N.Yu., Kemezh Yu.V., Nechaeva O.E.

The article includes findings of ethiology, classifications, basic methods of surgical treatment of pancreas pseudocysts and their typical localizations in abdominal cavity and retroperitoneal space. Case of pancreas pseudocyst which is rarely located in posterior mediastinum is reported. This pseudocyst of pancreas has been required many additional investigations and much time for updating of diagnosis.

Keywords: pseudocyst of pancreas, operation, mediastinum.

Кисты поджелудочной железы представляют собой ограниченные капсулой скопления жидкости в виде полостей, расположенных как в самой железе, так и в окружающих ее тканях. Заболевание встречается в различных возрастных группах, одинаково часто у мужчин и женщин [1, 2].

По происхождению выделяют: врожденные кисты, образующиеся в результате пороков развития ткани поджелудочной железы и ее протоковой системы, и приобретенные кисты поджелудочной железы, которые, в свою очередь, подразделяются на ретенционные (развиваются в результате стриктуры выводных протоков железы, стойкой закупорки их просвета камнями, опухолями), дегенерационные (образуются вследствие повреждения ткани железы при панкреонекрозе, травме, кровоизлияниях), пролиферационные (полостные новообразования, к которым относятся цистаде-

номы, цистаденокарциномы) и паразитарные (эхинококк, цистицерк) [2, 3].

В зависимости от причины и механизмов образования кист, особенностей строения их стенок, следует также различать истинные и ложные кисты поджелудочной железы.

К истинным кистам относят: врожденные кисты железы, приобретенные ретенционные кисты, цистаденомы и цистаденокарциномы. Отличительной особенностью истинной кисты является наличие эпителиальной выстилки на внутренней поверхности. Истинные кисты составляют 20% от всех кист железы. В отличие от ложных кист, истинные кисты обычно больших размеров не достигают и нередко являются случайными находками во время операции.

Ложная киста (псевдокиста) наблюдается более часто (80% от всех кист). Она образуется после острого деструктивного панкреатита или травмы поджелудочной железы, которые со-

проводились очаговым некрозом ткани, разрушением стенок протоков, выходом панкреатического сока и кровоизлияниями за пределы железы.

Стенки представляют собой уплотненную брюшину и фиброзную ткань, в отличие от истинной кисты, изнутри не имеют эпителиальной выстилки, а представлены грануляционной тканью. Полость ложной кисты обычно заполнена жидкостью и некротическими тканями. Характер жидкого содержимого бывает различным.

Обычно это серозный или гнойный экссудат, содержащий большую примесь измененной крови и сгустков, излившегося панкреатического сока. Ложная киста может локализоваться в головке, теле и хвосте поджелудочной железы и достигать больших размеров. Количество содержимого при ложной кисте нередко составляет 1-2 л и более.

У 90% больных ложные кисты образуются после острого панкреатита, у 10% – являются результатом травмы поджелудочной железы. Примерно в 85% случаев они локализуются в теле или хвосте железы, в 15% случаев – в ее головке [1]. Иногда образуются две или более кист.

Ложные кисты могут распространяться в различных направлениях: вперед и вверх в сторону малого сальника, оттесняя печень вверх, а желудок книзу; в сторону желудочно-ободочной связки – оттесняя желудок вверх, а поперечную ободочную кишку книзу; между листками брыжейки поперечной ободочной кишки, смещая последнюю кпереди и, наконец, в нижний этаж брюшной полости, смещая поперечную ободочную кишку вверх, а тонкий кишечник – кзади и вниз (рис. 1). Иногда они спускаются в малый таз (отшнуровавшиеся кисты), располагаются позади поджелудочной железы и даже внедряются в средостение, что встречается довольно редко [3].

К настоящему времени при хирургическом лечении используются следующие методики: малоинвазивные вмешательства (пункция, дренирование полости кисты до 5 см); органосберегающие операции (внутреннее дренирование (цистогастро-, цистодуодено-, цистоеюноанастомозы) при диаметре кисты более 5 см, с хорошо сформированной капсулой не менее 3-5 мм; наружное дренирование – при диаметре кисты более 5 см, с тонкой несформированной капсулой); радикальные опе-

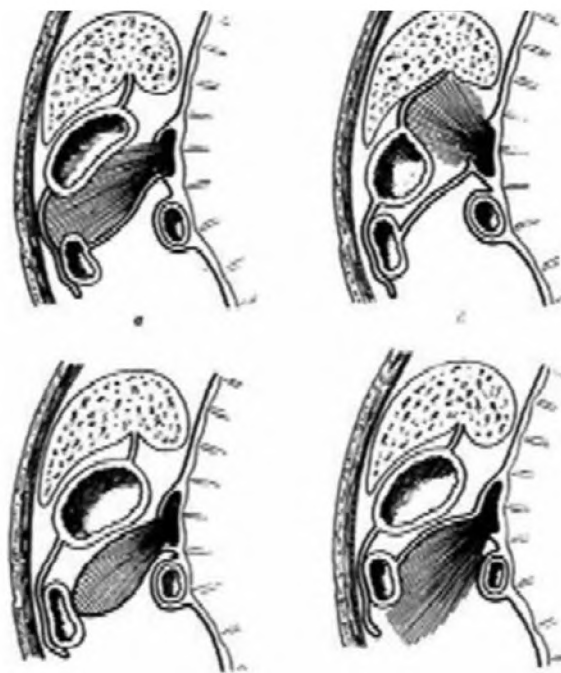


Рис. 1. Схематические варианты распространения ложных кист поджелудочной железы.

рации (резекция части поджелудочной железы с кистой) [1, 2].

В нашей практике встретился случай распространения у пациента псевдокисты поджелудочной железы в заднее средостение. Учитывая редкость наблюдения, позволим себе его привести.

Пациент Г., 57 лет, был госпитализирован в отделение торакальной хирургии 25.08.2010 г. с жалобами на тупые, умеренной интенсивности боли в грудной клетке с обеих сторон, кашель с отхождением небольшого количества слизистой мокроты, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, общую слабость, периодическое ощущение сердцебиения, повышение АД до 180/100 мм рт. ст.

Считает себя больным с января 2010 г., когда через месяц после перенесенного острого панкреатита (проводилась консервативная терапия) впервые отметил вышеперечисленные жалобы. С подозрением на пневмонию был госпитализирован 12.02.2010 г. в стационар по месту жительства. При обследовании диагностирован двусторонний плеврит неясной этиологии. Проводилась консервативная терапия с незначительным положительным эффектом. Причину плеврита установить не удалось. Был выписан с диагнозом: двусторонний плеврит неясной этиологии, хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, аритмический

вариант, артериальная гипертензия II ст. В конце июля больной отметил нарастание одышки, появление кашля и был вновь госпитализирован в терапевтическое отделение больницы по месту жительства.

Выполнено следующее обследование: микробиологическое исследование мокроты – обнаружены *Candida* $1,5 \times 10^2$ /мл, L-гемолитический зеленящий стрептококк; рентгенография грудной клетки – двусторонний гидроторакс; ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей – двусторонний гидроторакс, осумкованный левосторонний плеврит?; компьютерная томография (КТ) грудной клетки – левосторонний плеврит с признаками осумкования, плевральное наложение в правом легком; УЗИ органов брюшной полости: гипотоническая дискинезия желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы по типу хронического панкреатита, левосторонний гидроторакс; спирометрия – резкое снижение вентиляционной способности легких вследствие нарушений рестриктивного типа; бронхоскопия – единичная папиллома (промежуточный бронх) правого бронха, размер 2×3 мм, атрофический бронхит (система главного бронха). При пункции левой плевральной полости удалено 2500 мл серозно-геморрагического отделяемого, справа – 800 мл, при цитологическом исследовании атипичных клеток не найдено. Пациент консультирован фтизиатром и онкологом, специфические заболевания (туберкулез, рак) исключены.

Учитывая рецидивирующий характер заболевания, неясность этиологии плеврита, больной направлен в клиническую больницу № 83 в отделение торакальной хирургии для дообследования и выбора дальнейшей тактики лечения.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с неоднократными обострениями (последнее в 1992 г.), хронический панкреатит, хронический бронхит, артериальная гипертензия.

Эпиданамнез: инфекционные заболевания, контакт с инфекционными больными отрицает. Аллергоанамнез не отягощен. Из вредных привычек – курение.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, правильное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены,

отеков нет. Органы дыхания: форма грудной клетки правильная, частота дыхательных движений – 18/мин. Аускультация: дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон (больше слева), в верхних отделах – грубые проводные хрипы. Органы кровообращения: пульс 96 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, артериальное давление 160/80 мм рт. ст. Органы пищеварения: язык влажный, обложен по передней поверхности. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, при пальпации в левом подреберье определяется плотноватой консистенции, безболезненное, не смещаемое образование 10×7×5 см, без четких верхних границ. Печень не пальпируется. Мочеполовая система: поясничная область не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Пациент дообследован. При УЗИ плевральной полости (26.08.2010 г.): справа определяется свободная жидкость в незначительном количестве в проекции заднего плеврального синуса, толщина слоя до 2,0 см, слева – умеренное количество жидкости от среднеаксиллярной до паравертебральной линии, толщина слоя до 4,5 см.

Рентгеноскопия легких (27.08.2010 г.): в левой плевральной полости определяется гидроторакс, уровень жидкости по переднему отрезку 5-го ребра.

Функция внешнего дыхания (26.08.2010 г.): нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу тяжелой степени тяжести генерализованного характера.

КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства (31.08.2010 г.): на серии полученных томограмм, выполненных после болюсного контрастного усиления, накопления контрастного вещества в выявляемом жидкостном образовании в заднем средостении не отмечается. Образование распространяется в брюшную полость (по ходу bursa omentalis), и нижний полюс его визуализируется в проекции атрофического хвоста поджелудочной железы. Заключение: псевдокиста после перенесенного деструктивного панкреатита? (рис. 2, 3).

Эзофагогастродуоденоскопия (01.09.2010 г.): картина умеренно выраженного гастрита, бульбита на фоне рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, без нарушения проходимости.

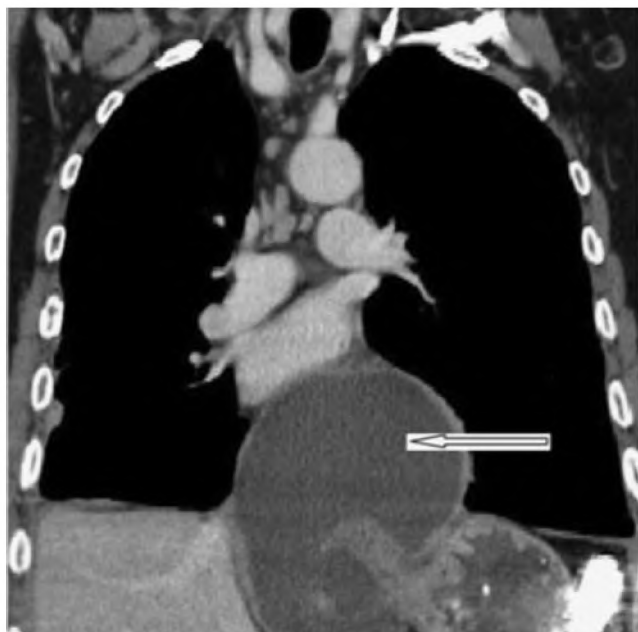


Рис. 2. Компьютерная томография грудной полости: объемное жидкостное образование заднего средостения (указано стрелкой).

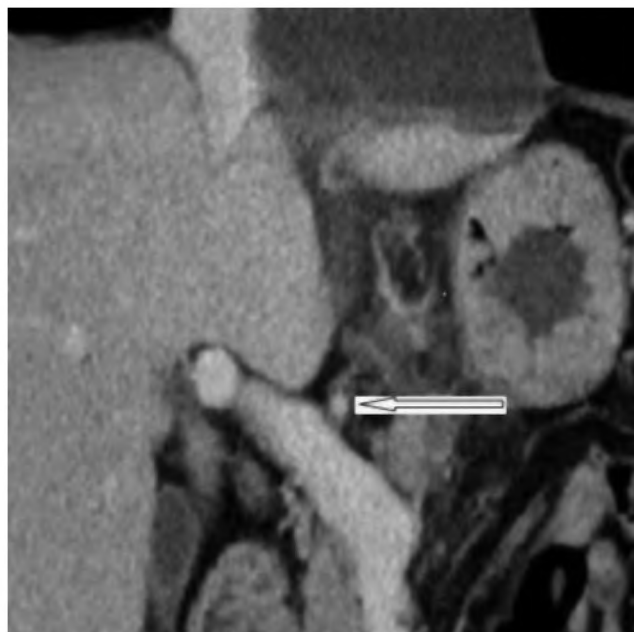


Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства: свищевой ход (указан стрелкой), исходящий из паренхимы поджелудочной железы

27.08.2010 г. выполнено пункционное дренирование левой плевральной полости. По дренажу одномоментно получено 600 мл серозно-геморрагического отделяемого. В дальнейшем количество выделяющейся по дренажу жидкости прогрессивно уменьшалось и достигло 20-30 мл в сутки, в связи с чем 07.09.2010 г. дренаж из левой плевральной полости удален.

Больной обсужден консилиумом врачей, решено, что у пациента имеется кистозное образование больших размеров, располагающееся в забрюшинном пространстве и заднем средостении, исходящее из поджелудочной железы, вероятнее всего как результат перенесенного острого панкреатита. Пациент 14.09.2010 г. переведен в отделение хирургии для оперативного лечения.

15.09.2010 г. под ЭТН выполнено оперативное пособие в объеме: лапаротомия, разобщение соустья полости кисты с поджелудочной железой, наружное дренирование кисты хвоста поджелудочной железы, дренирование салниковой сумки. Интраоперационно выявлен свищ, диаметром 2 мм, соединяющий проток поджелудочной железы с полостью кисты. Концевая часть свища, исходящего из паренхимы поджелудочной железы прошита и перевязана нитью полисорб 3/0. Удалить полностью кисту не представилось возможным из-за ее тонкостенной капсулы (рис. 4).

При дренировании кисты одномоментно эвакуировано около 1 л. содержимого. Жидкость взята на бактериологическое, биохимическое (амилаза), цитологическое исследования. В последующем, за неделю по дренажу суммарно выделилось до 700 мл серозного отделяемого.

Пациент на 2-е сутки после операции переведен из отделения реанимации в отделение хирургии. Уровень амилазы в содержимом кисты (17.09.2010 г.) – 1247,0 Ед/л. Цитологическое исследование (15.09.2010 г.): в представ-

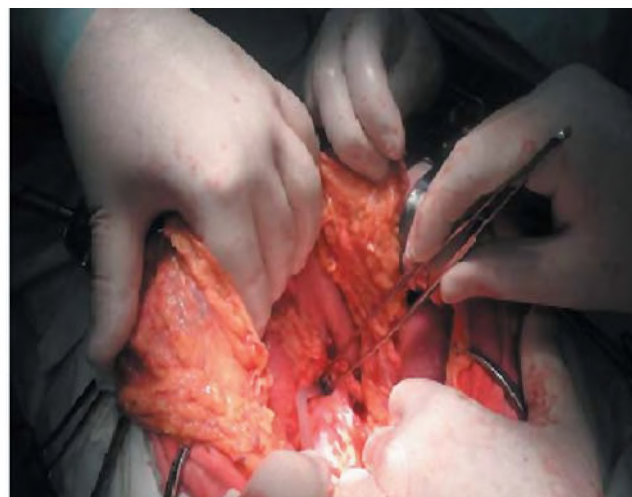


Рис. 4. Интраоперационная картина: вскрыт свищевой ход, соединяющий полость кисты с поджелудочной железой.

ленном материале присутствуют эритроциты, других элементов не найдено.

Послеоперационный период протекал без осложнений, выписан на 10-е сутки после операции. Перед выпиской при контрольной фистулографии полость кисты значительно уменьшилась в размерах, количество отделяемого не более 15 мл в сутки (рис. 5).

В амбулаторном порядке через 3 недели после операции выполнено УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, данных за наличие кисты не получено, в связи с чем дренаж удален. Пациент осмотрен через 3 месяца после операции: рецидива заболевания нет, общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что долгое время пациенту не удавалось поставить правильный диагноз ввиду крайне редкого распространения псевдокисты поджелудочной железы – в заднее средостение. Такое расположение кисты при первичном обследовании было расценено как плеврит неясной



Рисунок 5. КТ брюшной полости: 10 суток после лапаротомии, вскрытия и дренирования кисты поджелудочной железы, дренирования сальниковой сумки (стрелкой указана остаточная полость кисты).

этиологии, что потребовало большого количества дополнительных методов исследования и времени, для уточнения диагноза.

Литература

1. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 312 с.
2. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотлож-

ная панкреатология. Справочник для врачей. СПб.; Питер, 1994. 410 с.

3. Шалимов А.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев: Наукова думка, 1990. 224 с.

Информация об авторах:

- Шабловский Олег Радомирович – заместитель главного врача по хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: {495} 344-36-03.
- Иванов Юрий Викторович – заведующий отделением хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: {495} 395-04-00; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru
- Уразовский Николай Юрьевич – заведующий отделением торакальной хирургии ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, к.м.н., доцент. Тел.: {495} 395-50-04.
- Кемеж Юлия Владимировна – врач рентгенолог ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России, к.м.н. Тел.: {495} 395-61-04.
- Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФГУЗ "Клиническая больница №83" ФМБА России. Тел.: {495} 395-06-86.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАГНИТНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ СТРУКТУР И МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

Г.В. Дятчина^{1,2}, О.П. Кузовлев^{1,2}, В.Е. Илларионов²

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

²Кафедра восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины,
курортологии и физиотерапии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России

В статье детально изложены: строение, физические свойства и процессы взаимодействия с окружающими телами магнитных пленочных структур, а также их возможное влияние на биоструктуры и системы живого организма. Обоснован и изложен механизм терапевтического действия магнитных пленочных структур.

Ключевые слова: магнитный момент, доменная структура, цилиндрические магнитные домены, монокристаллические пленки феррит-гранатов.

PHYSICAL PROPERTIES OF MAGNETIC FILM STRUCTURES AND MECHANISM OF THEIR THERAPEUTIC EFFECT

Dyatchina GV, Kuzovlev OP, Illarionov VE

The article sets out in details the structure, physical properties and processes of interaction with the surrounding bodies of the magnetic film structures and their possible impact on biostructures and systems of the organism. The mechanism of therapeutic effect of the magnetic films is justified and described.

Keywords: magnetic moment, domain structure, cylindrical magnetic domains, single-crystal iron garnet films.

Рождение в рамках оптоэлектроники нового научного направления – прикладной магнитооптики привело к созданию уникального магнитного материала – магнитных пленок. Материал в магнитных пленках по существу представляет собой решетку ионов (атомов), имеющих магнитный момент и участвующих в различных взаимодействиях. Магнитный момент – это физическая величина, характеризующая магнитные свойства системы заряженных частиц (или отдельных частиц) и определяющая, наряду с другими мультипольными моментами, взаимодействие системы с внешними электромагнитными полями и с другими подобными системами. Магнитные моменты ионов располагаются в определенной закономерности, т.е. существует магнитное упорядочение. Для описания свойств упорядоченных кристаллов вводят понятие магнитных под-ре-

шеток, каждая из которых объединяет одинаковые или родственные ионы, расположенные в эквивалентных узлах кристаллической решетки и имеющие одинаковое направление магнитных моментов [1].

В ряде случаев для описания свойств магнитных материалов, в том числе и магнитных пленок, оказывается достаточной модель ферромагнетика.

Выделяют пять основных взаимодействий, обусловленные магнитными моментами ионов [2, 3]:

- 1) магнитостатическое взаимодействие;
- 2) обменное взаимодействие;

- 3) взаимодействие, определяемое ориентацией магнитных моментов ионов (атомов) относительно внутренней структуры магнитного материала, в частности кристаллической структуры;

4) взаимодействие магнитных моментов с любым внешним локальным магнитным полем;

5) взаимодействие магнитных моментов с локальными напряжениями.

Обменное взаимодействие выстраивает элементарные магнитные моменты ферромагнетика параллельно друг другу. Результирующий магнитный момент единицы объема ферромагнетика (намагниченность M) ориентируется в одном из направлений, соответствующих энергии магнитной анизотропии, – вдоль одной из осей легкого намагничивания (ОЛН). При этом на поверхности образца возникают магнитные полюсы (магнитостатические полюсы), и при не равном нулю результирующем магнитном моменте часть энергии образца оказывается запасенной в его электростатическом поле. Эта энергия может быть уменьшена, если часть образца оказывается намагниченной в одном, а часть – в другом направлении. При этом образуется магнитная доменная структура, простейший тип которой – плоскопараллельная структура. В соседних доменах векторы M ориентированы в противоположных направлениях вдоль одной и той же ОЛМ. А магнитостатическое поле распространяется в пространство лишь на расстояние, равное толщине домена [4].

Положительная магнитостатическая энергия пленочных структур, в отличие от энергии обменного взаимодействия, достигает в общем случае минимума, когда распределение намагниченности результируется путем разбиения образца на домены – области однородной намагниченности, разделенные переходными областями – доменными стенками, в которых намагниченность резко меняется по направлению. При образовании доменов магнитные заряды на поверхности образца становятся знакопеременными, что снижает магнитостатическую энергию. Однако формирование доменов сопровождается также некоторым возрастанием энергии, связанной с образованием доменных стенок. Когда выигрыш в магнитостатической энергии за счет образования более мелких доменов станет меньше энергии, необходимой для образования новых доменных стенок, процесс разбиения магнитного материала на домены заканчивается. Конфигурация доменной структуры в магнитном материале зависит от его статических магнитных параметров, коэрцитивной силы, внешнего магнитного поля и предыстории образца [2].

Для образования цилиндрических магнитных доменов (ЦМД) необходимо наличие достаточно большой магнитной анизотропии (зависимость намагниченности от выделенного направления в магнетике), причем ОЛН должна быть перпендикулярна поверхности пленки. ЦМД могут образовываться при намагничивании пленки во внешнем магнитном поле, направленном вдоль ОЛН. Если анизотропия в плоскости магнитной пленки отсутствует, все ориентации доменных стенок эквивалентны. В такой пленке может сформироваться лабиринтная доменная структура, образованная полосовыми доменами, самым причудливым образом обвивающими друг друга. При увеличении напряженности поля смещения лабиринтная доменная структура превращается в структуру ЦМД. Домены с намагниченностью, ориентированной по полю, стремясь уменьшить энергию образца, увеличиваются в объеме, а домены с противоположным направлением намагниченности сжимаются по ширине и уменьшаются по длине до тех пор, пока не превратятся в изолированные ЦМД. При увеличении плотности ЦМД в пленке магнитостатическое взаимодействие между доменами приводит к их упорядочению, в результате формируется гексагональная решетка ЦМД. Если на гексагональную решетку ЦМД действовать полем смещения, параллельным вектору намагниченности внутри ЦМД, то формируется так называемая сотовая доменная структура [5].

Материалы, в которых могут образовываться ЦМД, называются ЦМД-материалами, к ним относятся, в первую очередь, монокристаллические пленки феррит-гранатов (МПФГ). МПФГ выращиваются на подложке из немагнитных гранатов методом жидкофазной эпитаксии из переохлажденного раствора-расплава, и в первую очередь Bi -содержащих МПФГ. Феррит-гранаты описываются общей формулой: $\{\sum R_i\}_3 [\text{Fe}, \text{Me}]_2 (\text{Fe}, \text{D})_3 \text{O}_{12}$. Элементы в фигурных скобках соответствуют додекаэдрической подрешетке – с-подрешетке граната. Элементы в квадратных скобках соответствуют октаэдрической подрешетке – α -подрешетке граната. Элементы в круглых скобках соответствуют тетраэдрической подрешетке – d-подрешетке граната. R_i – редкоземельные элементы: кальций, висмут, свинец; Me – элементы, замещающие железо в α -подрешетке (скандий, индий, титан, алюминий, галлий,

свинец, редкоземельные элементы с малым ионным радиусом); D – элементы, замещающие железо в d-подрешетке (ванадий, кремний, германий, галлий, алюминий). В одной формульной единице граната содержатся три додекаэдрические, две октаэдрические и три тетраэдрические позиции. Намагниченность насыщения M_s феррит-гранатов определяется магнитными моментами подрешеток. Магнитные моменты α - и d-подрешеток в первом приближении противоположно направлены, поэтому если в с-подрешетке нет магнитных ионов, то M_s равна разности намагниченности этих подрешеток, а если в с-подрешетку входят магнитные редкоземельные ионы, то к этой разности добавляется намагниченность с-подрешетки, направленная для всех ионов кроме Nd^{3+} и Pr^{3+} , противоположно намагниченности d-подрешетки. Наличие трех магнитных подрешеток, связанных ферримагнитным взаимодействием, и наведенной в процессе роста магнитной анизотропии позволяет в широких пределах изменять размер доменов (от 10^{-7} до 10^{-3} м), намагниченность насыщения (от 0 до $\geq 1,5 \times 10^2$ кА/м) и другие параметры МПФГ [5].

МПФГ – основной материал, используемый в магнитооптике для создания запоминающих устройств и магнитооптических приборов. Именно эти источники низкоинтенсивных регулярно структурированных магнитных полей стали объектом изучения возможности применения в медицинских целях. Со второй половины 80-х годов прошлого столетия ведутся исследования возникновения ряда клинических эффектов при применении МПФГ для лечения некоторых заболеваний.

Однако следует отметить, что магнитная индукция на поверхности МПФГ может равняться нулю или иметь очень малые значения из-за особенностей направленности намагниченности подрешеток феррит-граната. Взаимодействие магнитных моментов решетки ионов (атомов) МПФГ с локальными напряжениями относится к пяти основным внешним и внутренним взаимодействиям ферримагнетиков [5]. В подобных ситуациях проявляется магнитоэлектрический эффект – возникновение в кристаллах намагниченности при помещении их в электрическое поле, и данный эффект возможен только в магнитоупорядоченных кристаллах, в частности в ферримагнетиках [6].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ткани организма человека генерируют

долговременное электростатическое поле напряженностью до 2 В/м на расстоянии 10 см от их поверхности. Это поле возникает за счет электрохимических реакций, протекающих в живом организме, за счет квазиэлектретной поляризации тканей, за счет наличия внутреннего электротонического поля, трибоэлектрических зарядов и колебаний зарядов, индуцированных действием атмосферного электрического поля. Динамика этого поля характеризуется медленными аperiодическими колебаниями при спокойном состоянии испытуемых и резкими изменениями величины, а иногда и знака потенциала при изменении их функционального состояния. Генерация данного поля связана с тканевым метаболизмом, а не с кровообращением, поскольку у трупа оно регистрируется в течение 20 часов после смерти [7].

Разнообразные клинические эффекты при применении МПФГ возникают именно за счет взаимодействия электростатического поля тела человека и МПФГ, в которых происходит переориентация доменных структур и возникновение или усиление магнитной индукции, т.е. возникновение внешнего постоянного магнитного поля пленочных структур. На фото представлена процедура воздействия излучателем на основе МПФГ на болевую зону (рис.).

Анализ результатов исследований ведущих ученых в области магнитобиологии и магнитотерапии [8-16] дает обобщенную картину ответной реакции организма человека на воздействие магнитного поля. Результаты воздействия магнитных полей нами условно разделены на соответствующие иерархические уровни живого организма [17].

На атомно-молекулярном уровне возникают следующие эффекты и явления: взаимодействие внешнего магнитного поля с соответ-



Рис. Излучатель МПФГ

ствующими акцепторами организма; возникновение в биоструктурах электростатического, диэлектрического эффектов и реструктуризации доменов поляризации; конформационные изменения биоструктур; электролитическая диссоциация ионов; появление электродвижущей силы, токов проводимости и смещения; изменение электрического статуса клетки.

Клеточный уровень характеризуется такими явлениями как: изменение энергетической активности клеточных мембран; повышение проницаемости клеточных мембран; активация окислительно-восстановительных процессов; повышение реакционной способности ферментативных систем; изменение соотношения свободного и фосфорилирующего окисления в дыхательной цепи (применительно к действию МПФГ – стимуляция тканевого дыхания).

На тканевом и органном уровнях происходит: магнитогидродинамическое торможение циркуляции биологических жидкостей; соответствующая ориентация в магнитном поле форменных элементов крови; активация про-

тивосвертывающей системы крови; увеличение количества функционирующих сосудов микроциркуляторного русла; уменьшение интерстициального отека и напряжения тканей; тормозной эффект нервной системы на действие постоянного магнитного поля.

Клинические эффекты как интегральный ответ всего организма включают в себя: улучшение регионарного кровообращения, в первую очередь, за счет активизации микроциркуляторного русла; гипокоагулирующий; седативный; гипотензивный; противовоспалительный; обезболивающий; противоотечный; регенераторный; спазмолитический; десенсибилизирующий; иммунокорректирующий; нормализацию липидного обмена.

Таким образом, МПФГ могут быть потенциально полезны при целом ряде воспалительных и дистрофических заболеваний, однако для широкого их внедрения в медицинскую практику требуется проведение клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Физический энциклопедический словарь. М.: Большая Российская энциклопедия, 1995.
2. Звездин А.К., Котов В.А. Магнитооптика тонких пленок. М.: Наука, 1988.
3. Тикадзуми С. Физика ферромагнетизма: Пер. с японск., в 2-х томах. М.: Мир, 1987.
4. Барьяхтар В.Г., Иванов Б.А. В мире магнитных доменов. Киев: Наукова думка, 1986.
5. Рандошкин В.В., Червоненкис А.Я. Прикладная магнитооптика. М.: Энергоиздат, 1990.
6. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник. Киев: Наукова Думка, 1990.
7. Кулин Е.Т. Биоэлектростатический эффект. Минск: Наука, 1980.
8. Абдуллина З.М. Биологическое действие магнитных полей на живой организм. Фрунзе, 1975.
9. Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биомагнетизме: В 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. / Под

ред. Дж. Киршвинка, Д. Джонса, Б. Мак-Фаддена. М.: Мир, 1989.

10. Введение в электромагнитную биологию / Под ред. Г.Ф. Плеханова. Томск, 1979.

11. Влияние магнитных полей на биологические объекты / Под ред. Ю.А. Холодова. М.: Медицина, 1971.

12. Демецкий А.М., Алексеев А.Г. Искусственные магнитные поля в медицине. Минск: Беларусь, 1981.

13. Забродина Л.В. Действие постоянных магнитных полей на свертывающую систему крови в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1972.

14. Реакция биологических систем на магнитные поля / Под ред. Ю.А. Холодова. М.: Медицина, 1978.

15. Холодов Ю.А. Реакция нервной системы на электромагнитные поля. М.: Наука, 1975.

16. Холодов Ю.А. Мозг в электромагнитных полях. М.: Наука, 1982.

17. Илларионов В.Е. Магнитотерапия. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2010.

Информация об авторах:

Дятчина Галина Владимировна – зав. отделением физиотерапии ФГУЗ КБ №83 ФМБА России, к.м.н. Тел.: [495] 395-63-77

Кузовлев Олег Петрович – главный врач ФГУЗ КБ №83 ФМБА России, д.м.н., профессор. Тел.: [495] 395-61-97

Илларионов Валерий Евгеньевич – проф. кафедры восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии ИПК ФМБА России, д.м.н. Тел.: [495] 395-63-77

**БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФМБА РОССИИ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАУКИ И ПРАКТИКИ
В ПРОШЛОМ И НАСТОЯЩЕМ
(к 85-летию Научно-исследовательского института детских инфекций)**

Ю.В. Лобзин, А.С. Кветная, С.В. Сидоренко, И.Г. Самойлова

*ФГУ "Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России",
Санкт-Петербург*

В статье представлена эволюция развития бактериологической службы НИИ детских инфекций в течение 50 лет. Определено практическое значение взаимодействия науки и практики на всех этапах развития службы.

Ключевые слова: дети, методы, диагностика, инфекции

**BACTERIOLOGICAL SERVICE OF RESEARCH INSTITUTE OF CHILDREN'S
INFECTIONS FMBA OF RUSSIA: SCIENCE AND PRACTICE INTERACTION
IN THE PAST AND PRESENT**

Lobzin Y.V., Kvetnaya A.S., Sidorenko S.V., Samoylova I.G.

The article presents the evolution of development of bacteriological service of research institute of children's infections within 50 years. Practical value of science and practice interaction at all stages of development of service is defined.

Key words: children, methods, diagnostics, infections

Введение

Бактериологическая служба Научно-исследовательского института детских инфекций ведет свою историю 50 лет – с 1961 года после реорганизации Научно-исследовательского педиатрического института в первый в мире и единственный в СССР Научно-исследовательский институт детских инфекций. Первым руководителем бактериологической лаборатории до 1964 года была высококвалифицированный врач-бактериолог А.В. Левина (фото1). Бактериологическая лаборатория в этот период обеспечивала проведение только диагностических исследований.

С 1964 г. бактериологической лабораторией, а в последующем – иммуно-бактериологическим отделом на протяжении 15 лет (до 1979 г.) руководил видный ученый-микробиолог, д.м.н., профессор В.Н. Чернова (фото 2).

С первых лет существования отдел, возглавляемый профессором В.Н. Черновой, приобрел все черты самостоятельного научного отдела института. Деятельность отдела отличалась интенсивным развитием научных исследова-



Фото 1. Левина А.В. – первый руководитель бактериологической лаборатории НИИ детских инфекций (1961-1964 гг.).



Фото 2. Чернова В.Н. – руководитель иммуно-бактериологического отдела НИИ детских инфекций (1964 - 1979 гг.)

ний, посвященных изучению патогенеза бактериальных гнойных менингитов (БГМ), эшерихиозов и биологических особенностей ЭПКП (энтеропатогенных кишечных палочек), выявлению механизмов антибиотикорезистентности возбудителей бактериальных инфекций у детей.

В 60- годы прошлого столетия складывается научная школа под влиянием идей профессора В.Н. Черновой. Под ее руководством успешно защищены кандидатские диссертации Г.С. Кашкиным, В.С. Авраменко, Н.В. Иокимовой, Н.А. Коржуевой, В.Ф. Цинзерлинг и др. (фото 3).

С 1979 г. по 1985 г. бактериологической группой института руководит к.м.н. В.С. Авраменко – ученик профессора В.Н. Черновой, верный последователь научных идей своего учителя (фото 4). В этот период особое внимание уделяется созданию экспериментальных моделей мо-



Фото 3. Коллектив иммуно-бактериологического отдела НИИ детских инфекций (1964 - 1979 гг.).



Фото 4. Авраменко В.С. – руководитель бактериологической группы НИИ детских инфекций (1979 - 1985 гг.).

но- и смешанных вирусно-бактериальных и бактериально-бактериальных инфекций [1].

После ухода из института В.С. Авраменко бактериологической лабораторией с 1985 г. и по настоящее время руководит д.м.н., профессор А.С. Кветная – ученица выдающихся ученых-микробиологов – академика РАМН, профессора С.В. Прозоровского, профессоров Г.Н. Чистовича и Н.Н. Костюковой (фото 5).

Многолетние исследования, развиваемые учеными бактериологической группы института, были посвящены изучению этиопатогенеза бактериальных инфекций у детей, в контексте с выяснением причинно-следственных связей, определяющих характер развития инфекционного процесса. Идеологом данного направления была директор института, член-корр. РАМН,



Фото 5. Кветная А.С. – руководитель отдела микроэкологии человека НИИ детских инфекций с 1985 г.

д.м.н., профессор В.В. Иванова. Итогом успешного развития данного направления стали результаты, подтверждающие общепризнанную концепцию о взаимообуславливающем характере отношений между микро- и макроорганизмом в системе «паразит-хозяин» [2].

На примере изучения бактериальных инфекций (БГМ, ОКИ, дифтерии, коклюша, кампилобактериоза и пневмоний, осложняющих течение ОРВИ) у детей установлен различный (однонаправленный или разнонаправленный) характер выраженности факторов патогенности возбудителя – у штаммов, выделенных на разных сроках развития инфекционного процесса, изолятов, выделенных от больных, бактерионосителей, привитых и непривитых АКДС-вакциной. На клиническом материале научно обосновано положение, что инфекционный процесс, будучи многофакторным, не сводится лишь к взаимодействиям между возбудителем и макроорганизмом, взятым в общем «чистом» виде. Установлено, что отношения этих активно взаимодействующих (макро- и микроорганизма) в системе «паразит-хозяин» трансформируются в развитие целого каскада адаптационно-регуляторных механизмов, регистрируемых на всех пяти стадиях инфекционного процесса. При этом было доказано, что развитие инфекционного процесса уже на первом этапе подчиняется собственным закономерностям и представляет собой вполне самостоятельный акт, определяющий дальнейший исход взаимоотношений возбудителя с макроорганизмом. Полученные результаты, а также положения и концепции последних лет об адаптационно-регуляторных механизмах взаимодействия в системе «паразит-хозяин» явились научным обоснованием разработанного алгоритма оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей [3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11].

Проведение алгоритма оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционного процесса при ОКИ у детей позволило установить, что в основе развития глубоких микробиологических нарушений слизистой толстой кишки (декомпенсированных форм дисбактериоза II-III степени) и утяжеления инфекционного процесса в первые три дня заболевания заложены экспрессия ведущих факторов патогенности возбудителя и характер его взаимодействия с эпителиоцитом,

на 7-10 день болезни – гено-фенотипические особенности определенных представителей группы условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*). Высокие уровни колонизационных и персистентных характеристик возбудителя и УПМ (гидрофобность 0,4-0,6 мл; СПА (средний показатель адгезивности) > 8; ДНК-аза $\geq 2,1$ мм; АЛА ≥ 11 мкг; наличие лизоцимного фермента), низкий уровень ($\leq 1,8$ lg) неспецифического секреторного Ig класса А в копрофильtrate и функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) с индексом ≥ 1 – определены как критерии развития глубоких микробиологических нарушений слизистой толстой кишки и затяжного течения ОКИ. [10,12].

Интегральная оценка морфофункциональных характеристик слизистой дыхательных путей при ОРВИ: деструктивные изменения слизистой, формирование на слизистой новых рецепторных возможностей для колонизационной активности этиологически значимых микроорганизмов – как результат модификации вирусами мембран эпителиоцитов, низкий уровень местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А и состояние фагоцитоза ПЯЛ – позволила прогнозировать исход вирусно-бактериального процесса в бронхо-легочной системе при ОРВИ. Выявлено два варианта вирусно-бактериального поражения легких при гриппе и других ОРВИ у детей. Первый вариант характеризуется наслоением моно-пневмококковой инфекции на вирусную в первые три дня болезни, при втором варианте – на вирусную инфекцию первично наслаивается пневмококковая, вторично – другая бактериальная инфекция, обусловленная преимущественно грамотрицательной флорой, в том числе *Klebsiella pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [3].

Оценка состояния эпителиоцитов слизистой ротоглотки (наличие или деструкция эпителиоцитов), регистрация большого количества нитей фибрина и обнаружение экзотоксина иммуноцитохимическим методом на эпителиоцитах при высокой колонизации *C. diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae*) и других УПМ позволили установить критерии формирования затяжной формы бактерионосительства токсигенных дифтерийных палочек. Отсутствие деструктивных процессов на слизистой ротоглотки, высокая степень колонизации

C. diphtheriae, наличие полинуклеаров с фагоцитарной активностью по отношению этиологически значимому микроорганизму, например к *S.pyogenes*, являлись критериями для подтверждения диагноза «ангина + бактерионосительство токсигенных дифтерийных палочек» [13]. Установлено, что состояние антиинфекционной резистентности слизистой ротоглотки (состояние микробиоценоза, высокие показатели ЭЛА (электрокинетической активности) ядер буккального эпителия и высокий уровень местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А (SIgA) определяет благоприятный исход течения дифтерии или формирование кратковременного бактерионосительства токсигенных дифтерийных палочек. В то же время, декомпенсированные формы дисбактериоза слизистой ротоглотки, низкий уровень местного неспецифического SIgA и низкие показатели ЭЛА играют ключевую роль в формировании затяжных форм дифтерийного бактерионосительства. На клиническом и экспериментальном материале доказано, что длительная персистенция токсигенных дифтерийных палочек на слизистой ротоглотки у детей при бактерионосительстве – результат не только антагонистического действия возбудителя (и его ассоциацией с УПМ) по отношению к резидентной микрофлоре, но и синергидного взаимодействия токсигенных дифтерийных палочек с определенными представителями УПМ [4, 6, 13].

Наряду с изучением этиопатогенетических особенностей бактериальных инфекций у детей, сотрудниками бактериологической группы более 20 лет велись разработки и успешно внедрялись доступные диагностические тесты, обеспечивающие экспрессную этиологическую диагностику на основе РАЛ (реакции агглютинации латекса), иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), а также научно-обоснованной системы проведения этиологического диагноза моно- и смешанных бактериальных инфекций у детей. Методологическая основа вышеупомянутых разработок изложена в полученных патентах (5), во фрагментах или главах изданных монографий (2), методических рекомендациях (4), учебных пособиях для врачей (4), информационных письмах, опубликована в статьях (22) и тезисах (55) [14-20].

Так, разработанный в институте способ экспресс-индикации дифтерийного токсина в

сыворотке крови больных дифтерией на основе РАЛ обеспечивал постановку раннего этиологического диагноза дифтерии через 10-20 мин с момента обследования больного. Этот метод, получивший статус «патента», в период эпидемического подъема дифтерии в Санкт-Петербурге (1994 - 1998 гг.) оказался методом выбора. Из общего числа (более 4 тыс) госпитализированных в клинику института детей, больных дифтерией, диагноз подтверждался в 86-100% случаев. Для экстренного решения вопроса о введении адекватных доз противодифтерийной сыворотки пациенту с подозрением на дифтерию также успешно использовался разработанный высокочувствительный экспресс-метод выявления токсина на эпителиоцитах, основанный на реакции энзим-меченных антител. Метод позволял выявить даже незначительное количество дифтерийного токсина, адсорбированного на мембранах эпителиоцита, чувствительных к его действию клеток. Метод был эффективен при всех формах дифтерии и обеспечивал проведение ранней дифференциальной диагностики дифтерии с мононуклеозом и бактериальными ангинами. Преимуществом предлагаемого метода – экспрессного выявления дифтерийного токсина непосредственно на эпителиоцитах ротоглотки, являлись его неинвазивность и возможность получить объективное представление о резистентности слизистой ротоглотки. Благодаря предлагаемому методу увеличился процент подтвержденных случаев при локализованных формах дифтерии (с 90,4 до 100% и распространенных формах – с 76,1 до 100% случаев [21].

Частота регистрации коклюша (как среди непривитых, так и среди привитых), многообразие клинических форм заболевания, появление «диких» штаммов возбудителя, низкий процент бактериологического подтверждения клинического диагноза обосновали необходимость разработки метода ранней этиологической диагностики, основанного на выявлении корпускулярных антигенов *B. pertussis* и местного специфического секреторного иммуноглобулина А в гортанно-глоточных смывах и браш-биоптатах с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции. Метод апробирован на большом клиническом материале, обследовано более 10 тысяч пациентов с подозрением на коклюш.

Разработанный в институте мониторинг уг-

лубленного изучения гено-фенотипического профиля антибиотикорезистентных штаммов шигелл Флекснера позволил охарактеризовать региональные особенности циркулирующих «эпидемических» клонов в Санкт-Петербурге и установить прямую коррелятивную связь между наличием «тяжелой» плазмиды (140 mD), ДНК-азной, гемолитической активностью клинических изолятов шигелл и характером течения инфекционного процесса, что явилось идеологической основой для подтверждения гипотезы об активном одностороннем и координированном характере взаимодействия хромосом и плазмид в бактериальной клетке с множественной ассоциированной устойчивостью, а также для создания научно обоснованной стратегии рациональной этиотропной терапии не только тяжелых форм дизентерии Флекснера, но и затяжных и рецидивирующих форм пневмококковых менингитов и отитов, обусловленных L-формами и толерантными к пенициллину штаммами возбудителя, гемофильной инфекции с затяжным течением, вызванных антибиотикорезистентными штаммами возбудителей с бета-лактамазной и хлорамфениколацетилтрансферазной активностью [5, 7].

Многолетний микробиологический мониторинг основных возбудителей бактериальных гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге позволил установить доминирующую роль менингококка (50-70%), гемофильной палочки типа "b" (17,1-37,2%) и пневмококка (7,1-22,9%) в структуре бактериальных гнойных менингитов. [22,23]. Впервые в Санкт-Петербурге установлена циркуляция резистентных к ампициллину с (β -лактамазной активностью) штаммов гемофильной палочки типа "b" (Hib), обусловивших подъем заболеваемости БГМ среди детей в 1997-1998 гг.

Наряду с изучением штаммовых особенностей традиционных возбудителей бактериальных инфекций у детей, решалась задача изучения группы УПМ с учетом их многообразия и этиологической значимости при ОКИ и пневмониях, осложняющих течение ОРВИ. Данное направление получило развитие благодаря экологическому подходу в решении этой проблемы, в основе которого – выяснение причинно-следственных связей развития дисбиотических нарушений микробиоценоза слизистых и патологического процесса на начальном этапе заболевания. Итогом развития данного на-

правления явились научно-обоснованные границы количественной и качественной оценки микроорганизмов при бактериальных инфекциях у детей в различных биотопах: слизистых ротоглотки (при дифтерии, коклюше и мононуклеозе) и просвета толстой кишки (при ОКИ). Полученные результаты легли в основу разработки информативных критериев прогноза характера течения инфекционного процесса.

Бактериологическая группа института принимала активное участие в реализации совместной Российско-Финляндской программы на 2001-2003 гг. «Надзор за инвазивными бактериальными инфекциями в Санкт-Петербурге».

Эта работа впервые позволила достоверно определить заболеваемость до 5 лет Hib-инвазивными инфекциями, которая составила в Санкт-Петербурге 18,1 на 100 тыс. детей (в т.ч. у детей до 2-х лет – 23,7 на 100 тыс.). Полученные результаты свидетельствуют, что в Санкт-Петербурге показатели заболеваемости Hib-инфекцией в настоящее время практически аналогичны показателям Hib-инфекции в большинстве европейских стран (порядка 10-25 случаев на 100 тыс. в аналогичной популяции) и в странах американского континента (порядка 20-50 случаев на 100 тыс.) до введения вакцинопрофилактики.

В успешном развитии и проведении научных разработок в эти годы активно участвовали аспиранты, научные сотрудники лаборатории и клиник института, а также высококвалифицированные врачи и лаборанты бактериологической лаборатории (Н.А. Коржуева, Г.С. Кашкин, М.О. Волкова, Т.Б. Корженевская, Д. Хусейн, Е.В. Таликова, И.А. Мартынова, Д.С. Быценко, Л.И. Железова, О.С. Калиногорская, И.В. Партина, Л.Н. Лачкова, Н.И. Додонова, Н.Г. Лоскутова, М.Л. Жидкова, О.А. Сосунова, Ю.В. Харитонов, Т.М. Явиц и А.К. Смирнова) (фото 6).

Новый этап в развитии бактериологической службы связан с приходом (2008 г.) директора института – заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН, д.м.н., профессора Юрия Владимировича Лобзина, реорганизацией бактериологической группы в отдел микрoэкологии человека (руководитель – д.м.н., профессор А.С. Кветная), а также созданием отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии (руководитель – д.м.н., профессор С.В. Сидоренко) (фото 7).

В настоящее время стратегия и тактика научной деятельности отдела направлены на раз-



Фото 6. Коллектив отдела микробиологии человека НИИ детских инфекций (2011 г.)



Фото 7. Сидоренко С.В. – руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций

витие наиболее приоритетных исследований, связанных с изменениями жизни людей, обусловленными научно-техническим прогрессом, широким применением антибиотиков и иммунодепрессантов, а также ухудшением социальных условий и экологической обстановки. Перечисленные факторы привели к расширению и изменению этиологической структуры инфекционных заболеваний, смещению удельного веса «традиционных» патогенных возбудителей в сторону резидентной, УПМ, микоплазм, хламидий, кампилобактеров и анаэробов в развитии инфекционной патологии, широкому распространению лекарственно-устойчивых форм и атипичных штаммов возбудителей. В связи с этим, особенностью выполняемых в настоящее время научных работ является решение задач, обусловленных социально-экономической значимостью заболеваний у детей с врожденными инфекциями, с поражением дыхательных путей бактериальной природы у часто и длительно болеющих и со смешанными формами инфекции, в частности, сальмо-

неллеза, ассоциированного с лямблиозом, и пневмококковой пневмонии, ассоциированной с хламидиозом. О приоритетности развиваемых научных направлений в настоящий период свидетельствуют полученные диплом и сертификат в конкурсах «Лучшие инновационные проекты в сфере науки и высшего профессионального образования СПб 2008 и 2010 гг.», а также выполнение научных работ при поддержке 4-х грантов Правительства СПб. Результаты проведенных исследований, посвященных изучению этиопатогенетических особенностей сочетанных форм сальмонеллезной инфекции с протозойной инвазией у детей, отмечены I местом в Конкурсе молодых ученых в рамках VIII Конгресса детских инфекционистов России (Москва, 2009 г.).

В настоящее время лаборатории института оснащены современным оборудованием ведущих мировых компаний ("Biomerieux" и "Paster Merio", Франция; "Bruker" и "Carl Zeiss", Германия) и имеют современную ПЦР-лабораторию, позволяющую выполнять диагностические и научные исследования на уровне мировых стандартов качества и достичь оптимальных сроков получения ответа [24, 25, 26].

Постановка этиологического диагноза у пациентов с септициемией различной этиологии, тяжелыми формами пневмоний с бактериемией, менингитом и длительной лихорадкой неясного генеза осуществляется на автоматическом анализаторе "BacT/ALERT 3D", позволяющем, в отличие от классического метода исследования крови на гемокультуру, установить бактериемию даже на фоне интенсивной антибактериальной терапии (за счет сорбента антибиотиков в питательной среде) уже через 5 час при наличии в исследуемой пробе крови даже 1 микробной клетки. Из 367 проб крови пациентов, полученных на фоне антибактериальной терапии, в 63 пробах в первые 5 час инкубации выделены культуры этиологически значимых микроорганизмов: *Neisseria meningitidis* серогрупп А, В и С, *Haemophilus influenzae* типа "b", *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, а также грибы из рода *Candida*. Параллельно проведенные посевы проб крови на гемокультуру классическим методом в 1% сахарный бульон не дали положительных результатов.

На анализаторе "VIDAS" (в течение 1 час) в пробах фекалий успешно осуществляются

экспресс-индикация экзотоксина *Clostridium difficile* A&B. В основу исследования положен метод фермент-связанного флуоресцентного анализа. Из 63 проб фекалий, полученных от пациентов с дисбактериозом, в 11 случаях выявлен экзотоксин *Clostridium difficile* A&B.

Кроме того, на анализаторе "VIDAS" (в течение 15 мин) с целью диагностики степени риска развития тяжелого сепсиса и септического шока у тяжело больных детей отделения реанимации в день поступления и в динамике заболевания осуществляется количественное определение в сыворотке или плазме крови прокальцитонина – PCT (от 0,1 до 500 нг/мл).

При проведении исследований на дисбактериоз различных биотопов и диагностике бактериальных инфекций, обусловленных УПМ, широко используется автоматический анализатор "ВИТЕК 2", предназначенный для идентификации (в течение 5-18 час) бактерий (более 300 видов), грибов и определения чувствительности к антибиотикам методом серийных разведений. В результате, число микроорганизмов в общей этиологической структуре ОКИ, пневмоний и госпитальных инфекций увеличилось в 3 раза за счет увеличения диапазона идентифицируемых видов.

Достижения молекулярной биологии, давшие мощный импульс к развитию современной медицины, не обошли и медицинскую микробиологию. При этом следует отметить, что практические задачи микробиологии оказались одним из первых стимулов к развитию молекулярной биологии. В 1928 г. в экспериментах с пневмококками при попытках разработать вакцину Фредерик Гриффит впервые обнаружил, что такое свойство бактерий как вирулентность можно передать от одного штамма другому с помощью некой химической субстанции (трансформирующего агента). В 1944 г. трансформирующий агент был идентифицирован Освальдом Эвери и коллегами как ДНК.

Важнейшими этапами внедрения достижений молекулярной биологии в практику было изобретение в начале 80-х годов XX века Кэри Муллисом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и работы по определению нуклеотидных последовательностей геномов живых существ, начатые в 1990 г. в рамках проекта «Геном человека» (The Human Genome Project, HGP). Первым расшифрованным бактериальным геномом был геном *Haemophilus influenzae* (1995). К настоящему моменту определены ге-

номы более 800 штаммов, принадлежащих более чем 300 видам бактерий.

Следующей практически важной задачей является оценка разнообразия бактерий на Земле – как в целом, так и в организме человека, в частности. Для решения последней задачи сформирован Международный консорциум по микробиому человека (The International Human Microbiome Consortium), финансируемый странами Северной Америки и Европейского Союза. Уже первые результаты этих работ дали впечатляющие результаты. В рамках реализации финансируемого Евросоюзом проекта MetaHIT (Metagenomics of human intestinal tract), установлено, что в человеческой популяции, независимо от расовой принадлежности, пола, характера питания и других факторов можно выделить три устойчивых варианта видового состава микробиома кишечника, получивших название энтеротипов [27]. Вполне возможно, что накопление данных о микробиоме человека приведут к пересмотру представлений о целесообразности и путях коррекции микробиоты человека.

Естественно, что в повседневную практику микробиологических лабораторий вошли еще далеко не все достижения фундаментальных дисциплин и технологические новинки. Тем не менее, современная микробиологическая лаборатория уже значительно отличается от традиционной.

Развитие медицинской микробиологии идет по следующим направлениям:

- внедрение не связанных с культивированием методов детекции возбудителей инфекционных болезней;
- совершенствование методов культивирования и идентификации бактерий;
- автоматизация отдельных этапов микробиологических исследований.

Методы детекции патогенов, не связанные с культивированием, основаны на применении ПЦР или реже – гибридизации. Сама технология проведения ПЦР постоянно развивается. Появились методы проведения ПЦР в реальном времени, а также изотермические методы, не требующие циклического изменения температуры проведения реакции (NASBA – Nucleic Acids Sequence-Based Amplification; TMA – transcription mediated amplification). Шире всего распространены методы амплификации генов-мишеней, специфичных для отдельных ви-

дов микроорганизмов. Внедрение этих методов началось с детекции вирусов и трудно культивируемых бактерий, прежде всего, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*. В последние годы появилась целая серия коммерческих продуктов (SeptiFast, Roche; VYOO, SIRS Lab; Prove-it™ Sepsis, Mobidiag), основанных на различных модификациях ПЦР и предназначенных для детекции в крови и других стерильных жидкостях наиболее распространенных возбудителей тяжелых инфекции и сепсиса (представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и других). Указанные системы позволяют диагностировать бактериемию в течение рабочего дня, что существенно повышает возможности своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии [28]. Крайне важным компонентом перечисленных систем являются патентованные наборы реактивов для концентрации бактериальной ДНК и избавления от эукариотической ДНК. Некоторые из указанных систем рассчитаны также на детекцию наиболее актуальных генов антибактериальной резистентности, но, в целом, молекулярные методы, на сегодняшний день не позволяют адекватно оценивать антибиотикорезистентность бактерий.

Принципиальным недостатком молекулярных методов является невозможность выявить новые механизмы антибактериальной резистентности, скорость формирования которых в последнее время резко возросла. Кроме того, выявление у микроорганизма детерминанты устойчивости к антибиотику не прогнозирует его клиническую неэффективность. Во многих случаях концентрации антибактериальных препаратов, создающиеся в очаге инфекции, позволяют преодолевать резистентность.

Очевидно, что диагностические системы, основанные на приведенных выше принципах, не способны детектировать весь спектр возможных патогенов. Для решения этой задачи применяются подходы, основанные на анализе генов, кодирующих рибосомальные РНК, прежде всего – 16S рРНК [29]. Указанные гены включают как высококонсервативные участки, идентичные у всех известных бактерий, так и уникальные, характерные для отдельных видов бактерий. На первом этапе исследования, используя так называемые универсальные праймеры, комплементарные консервативным

участкам генов 16S рРНК, фланкирующим варибельные участки, в ПЦР возможно амплифицировать и детектировать ДНК любого микроорганизма, содержащегося в исследуемом биологическом образце. На втором этапе необходимо определить нуклеотидную последовательность амплифицированного фрагмента гена 16S рРНК и, сопоставив последовательность варибельного участка с базами данных, определить таксономическое положение выявленного микроорганизма.

Указанный подход уже реализован в коммерческих продуктах (SepsiTest, Molzyme) [30]. К его основным недостаткам относится высокая стоимость, необходимость в дорогостоящей аппаратуре (секвенатор), а также длительность исследования – как правило, более одного рабочего дня. Причем последний недостаток весьма относителен, поскольку традиционная диагностика, основанная на получении гемокультуры еще более длительна – до 48 час. К неоспоримым преимуществам метода относится возможность выявления не только обычных бактериальных патогенов, но и трудно культивируемых, таких как *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Tropheryma whippelii* и др. При применении диагностической системы Sepsi Test расшифровка этиологии бактериального эндокардита увеличивается в 2 раза [31].

Крайне интересной выглядит одна из последних технологических новинок – система PlexID (Abbott), позволяющая детектировать и идентифицировать непосредственно в биологических образцах бактерии, вирусы и грибы [32]. Система основана на амплификации нескольких тщательно отобранных коротких участков генов рРНК и генов «домашнего хозяйства». Далее с помощью ESI-TOF масс-спектрометрии определяется молекулярная масса полученных ампликонов. На основании данных о молекулярной массе ампликонов с использованием специального программного обеспечения рассчитывается их нуклеотидный состав (процентное содержание отдельных нуклеотидов: аденина, тимина, цитозина и гуанина), а затем при сопоставлении с базой данных осуществляется идентификация микроорганизма.

Методы микробиологической диагностики, не связанные с культивированием, находятся на стадии интенсивного клинического изучения и в настоящий момент еще не ясно, какие окажутся наиболее значимыми.

Новые методы культивирования и идентификации микроорганизмов.

Практически важной инновацией в области культивирования бактерий оказалась разработка хромогенных сред. Они создаются на основе традиционных плотных питательных сред, но включают специфические субстраты (как правило – патентованные), изменяющие цвет колоний при росте отдельных видов бактерий. Использование хромогенных сред позволяет уже на следующий день после первичного посева биологического материала получить предварительную идентификацию бактерий. Так, например, при использовании хромогенных сред для диагностики инфекций мочевыводящих путей на следующий день после первичного посева мочи на чашке Петри колонии *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* и *Proteus mirabilis* будут окрашены разным цветом.

Однако революционные изменения в практике идентификации бактерий и грибов связаны с внедрением технологии прямого белкового профилирования методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry) [33]. Хотя технические и теоретические основы технологии достаточно сложны, и их адаптация к практическим целям заняла значительное время, но в результате удалось разработать крайне простой метод, доступный для выполнения средним медицинским персоналом. Для проведения идентификации методом прямого белкового профилирования, как и при классической идентификации, необходимо получить в результате первичного посева биологического материала изолированные колонии бактерий или грибов на плотной питательной среде. Далее материал колоний наносят обычной бактериологической петлей на специальную подложку (мишень) и после высыхания добавляют 2 - 3 мкл смеси специальных реагентов (матрицу). Затем мишень вновь высушивают и помещают в MALDI-TOF масс-спектрометр. В результате масс-спектрометрии получают спектр бактериальных белков, который специфичен для каждого вида бактерий или грибов. Идентификация микроорганизмов осуществляется в автоматическом режиме при сравнении с помощью специального программного обеспечения полученного спектра с базой данных бактериальных спектров.

Процедура идентификации 96 образцов за-

нимает немногим более часа. К принципиальным преимуществам метода белкового профилирования, кроме сокращения времени исследования от 8-18 ч до нескольких минут, относится низкая себестоимость реагентов (5-6 руб на один образец). К настоящему времени появились вполне реальные перспективы идентификации бактерий непосредственно из мочи, а также из флаконов для получения гемокультуры с положительным сигналом анализатора. Вполне естественно, что белковое профилирование не решает все проблемы микробиологической диагностики, прежде всего, оценку антибиотикочувствительности микроорганизмов. В то же время необходимо подчеркнуть, что экспрессная идентификация возбудителей инфекции дает крайне важные данные для обоснования рациональной антибактериальной терапии.

Автоматизация микробиологической диагностики.

В течение последних десятилетий технология микробиологических исследований выглядела крайне архаичной по сравнению с другими областями лабораторной диагностики из-за преобладания ручных методов и практически полного отсутствия автоматизации.

Реальный прорыв в этой области четко обозначился в последние годы. В настоящее время на рынке присутствует четыре автоматизированных микробиологических комплекса: WASP (Copan), Previ-Isola (BioMerieux), Innova (Becton-Dickinson) и Inoqula (KIERSTRA) [34]. Сравнительный анализ характеристик указанных систем выходит за рамки настоящей работы, более уместно остановиться на их общей идеологии. Основой функционирования автоматизированных комплексов является использование стандартных контейнеров для отдельных видов биологического материала (крови, мочи, мокроты, раневого отделяемого и т.д.) и наличие четких алгоритмов исследований. В этих комплексах удалось автоматизировать один из критичных этапов микробиологического исследования – первичный посев. Есть подходы к автоматизации и всех остальных этапов. Некоторые комплексы интегрируют в свой состав MALDI-TOF масс-спектрометры для идентификации бактерий. Использование автоматизированных систем наиболее перспективно в лабораториях с большим потоком исследований.

Выбор направлений развития микробиологической диагностики в НИИДИ.

При наличии в современных условиях широкого выбора возможностей по совершенствованию микробиологической диагностики перед лабораториями встает проблема выбора оптимального оборудования в зависимости от объема и профиля задач. Необходимо также отметить, что для внедрения новых диагностических технологий необходимо значительное повышение уровня профессиональной подготовки персонала и изменение психологии.

Учитывая особенности практических и научных задач микробиологической диагностики

в НИИДИ – необходимость детекции широкого круга бактериальных, вирусных и грибковых агентов, в том числе редких и новых – при небольшом потоке исследований в качестве **основных направлений развития** определены:

- внедрение коммерческих тест-систем для детекции патогенов методом ПЦР, а также конструирование собственных тест-систем для детекции патогенов, а также детерминант резистентности и вирулентности;
- внедрение MALDI-TOF технологии для идентификации бактерий и анализа генетических полиморфизмов.

Литература

1. Авраменко В.С. О воспроизведении патологического процесса, вызванного некоторыми энтеробактериями, в изолированных петлях кишечника кроликов : дисс ... канд. мед. наук. Л.: НИИДИ, 1972. - 121 с.
2. Кветная А.С. Стратегия взаимоотношений "паразит-хозяин" в инфекциях бактериальной природы у детей // Сб. науч. трудов НИИДИ "Детские инфекции", посвященных 70-летию НИИДИ. СПб., 1997. Вып. V. С. 12-21.
3. Кветная А.С. Микробиологические основы патогенеза пневмококковой инфекции у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. : НИИДИ, 1995. 38 с.
4. Корженевская Т.Б. Клинико-патогенетические особенности бактерионосительства токсигенных коринебактерий дифтерии у детей (клинические, морфофункциональные, патофизиохимические и иммунологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. : НИИДИ, 1998. - 23 с.
5. Таликова Е.В. Клинико-бактериологические аспекты дизентерии Флекснера у детей в период повышенной заболеваемости, принципы диагностики и терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 1998.-26 с.
6. Быценко Д.С. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства токсигенных *Corynebacterium diphtheriae*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. : НИИДИ, 2000. - 22 с.
7. Джихад Мухаммад Салих Хусейн. Роль этиопатогенетических механизмов в обосновании антимикробной терапии дизентерии Флекснера у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 2002. - 24 с.
8. Мартынова И.А. Этиопатогенетические механизмы формирования осложнений верхних дыхательных путей при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 2003. - 20 с.
9. Калиногорская О.С. Микробиологические аспекты коклюшной инфекции у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 2006. - 20 с.
10. Железова Л.И. Клинико-лабораторные особенности микробиологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 2006. - 24 с.
11. Лачкова Л.В. Клинико-патогенетические особенности и тактика терапии кампилобактериоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: НИИДИ, 2006. - 24 с.
12. Кветная А.С., Железова Л.И., Тихомирова О.В. Клинико-лабораторные особенности микробиологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей // Детские инфекции. 2006.- Т.5, № 4.- С.7-11.
13. Кветная А.С. Алгоритм оценки слизистых в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей. Материалы конференции НИИДИ "Перспективы снижения инфекционной заболеваемости и летальности у детей: патогенез, терапия, профилактика". СПб, 2001.- С. 32-33.
14. Кветная А.С., Насыров Р.А. Пат. № 2033748 Российская Федерация. Способ диагностики нейротрофических смешанной вирусно-бактериальной этиологии / опубл. 15.06.1992.
15. Мельникова А.Ю., Шабсельс Б.М., Власов Г.П., Кветная А.С. Пат. № 2113172 Российская Федерация, МПК G01N33/536. Способ иммунологической экспресс-диагностики токсических форм дифтерийной инфекции / опубл. 20.06.1998, БИ № 17.
16. Кветная А.С., Иванова В.В., Курбатова Г.П., Железова Л.И. Пат. № 2127883 Российская Федерация. Способ экспресс-диагностики дифтерийной инфекции (пероксидазный тест) / опубл. 20.03.1999.
17. Кветная А.С., Калиногорская О.С. Пат.

№ 2247388 Российская Федерация, МПК G01N33/569. Способ экспресс-диагностики коклюша /опубл. 27.02.2005, БИ № 6.

18. Насыров Р.А., Маньков М.В., Кветная А.С. Пат. № 2193204 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ экспресс-диагностики гемофильной инфекции /опубл. 20.11.2002, БИ № 32.

19. Кветная А.С., Костюкова Н.Н., Гамаюнова В.Б. Пат. № 2310852 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ экспресс-диагностики гемофильной инфекции типа "b" у детей / опубл. 20.11.2007, БИ № 32.

20. Кветная А.С., Партина И.В. Пат. № 2425384 Российская Федерация, МПК G01N33/569, 33/50. Способ диагностики течения сальмонеллезно-протозойных острых кишечных инфекций у детей / опубл. 27.07.2011, БИ № 21.

21. Иванова В.В., Родионова О.В., Аксенов О.А. и др. Дифтерия у детей Под ред. проф. В.В.Ивановой. СПб.: Изд-во Политехника. 2000.- 256с.:

22. Сорокина М.П., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.

23. Кветная А.С., Железова Л.И. Стратегия микробиологической диагностики бактериальных гнойных менингитов // Материалы 7-ой Российско-итальянской конф. "Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций". Великий Новгород. 2009. С. 68- 72.

24. Васильев В.В., Мурина Е.А., Алексеева Л.А. и др. Комплексные программы оценки риска и ранней диагностики врожденных инфекций // Материалы Всероссийского конгресса НИИ детских инфекций "Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. СПб. 2010.- С. 61.

25. Кветная А.С., Железова Л.И., Калиногорская О.С. Новые технологии в диагностике бактериальных инфекций у детей // Материалы третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля вооруженных сил Российской Федерации "Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия вооруженных сил Российской Федерации".- СПб.: ВМедА, 2010.- С. 289.

26. Партина И.В., Кветная А.С. Экспресс-метод лабораторной диагностики сальмонеллезно-лямблиозной инфекции у детей // Материалы третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля вооруженных сил Российской Федерации "Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия вооруженных сил Российской Федерации". СПб.: ВМедА, 2010. С. 290.

27. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T. et al: Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011. 473(7346): 174-180.

28. Dierkes C., Ehrenstein B., Siebig S., Linde HJ., Reischl U., Salzberger B.: Clinical impact of a commercially available multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis. BMC Infect. Dis. 2009. 9(1): 126.

29. Harris K.A., Hartley J.C.: Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. J Med Microbiol. 2003. 52 (Pt 8): 685-91.

30. Wellinghausen N., Kochem A.J., Disque C., Muhl H. et al: Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. J Clin Microbiol. 2009. 47(9): 2759-65.

31. Kuhn C., Disque C., Muhl H., Orszag P., Stiesch M., Haverich A.: Evaluation of Commercial Universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. J Clin Microbiol. 2011. 49(8): 2919-23.

32. Ecker D.J., Sampath R., Li H., Massire C., Matthews H.E., Toleno D. et al: New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. Expert Rev. Mol. Diagn. 2010 10(4): 399-415.

33. Bizzini A., Greub G.: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. Clin. Microbiol Infect. 2010. 16(11): 1614-1619.

34. Greub G, Prod'homme G: Automation in clinical bacteriology: what system to choose? Clin Microbiol Infect. 2011. 17(5): 655-660.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович – засл. деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России. Тел.: (812) 234-60-04; e-mail: nauka@niidi.ru

Кветная Ася Степановна – д.м.н., профессор, руководитель отдела микробиологии человека НИИ детских инфекций ФМБА России, Тел.: (812) 234-36-73; e-mail: asya41@mail.ru

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций ФМБА России. Тел.: (812) 234-07-40; e-mail: sidorserg@yandex.ru

Самойлова Ирина Геннадьевна – к.м.н., главный врач клиники НИИ детских инфекций ФМБА России. Тел.: (812) 234- 12 -67; e-mail: nauka@niidi.ru

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СТРАТЕГИЙ РАЗВИТИЯ СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Л.В. Лактионова

ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА России, Москва

В статье представлены результаты применения современных стратегий развития стационарной помощи в рамках модернизации федеральной специализированной многопрофильной клиники. Обсуждаются проблемы развития здравоохранения Российской Федерации и возможные пути решения их на уровне лечебно-профилактических учреждений с целью повышения качества и доступности медицинской помощи.

Ключевые слова: модернизация здравоохранения, стационарная медицинская помощь

MODERN DEVELOPMENT STRATEGIES IN HOSPITAL CARE

Laktionova L.V.

The article presents the results of modern development strategies of inpatient care in the modernization of the federal multidisciplinary clinic. The problems of health care development in Russian Federation and the possible ways of solution on the local level are discussed to improve the quality and accessibility of medical aid.

Keywords: modernization of health care, inpatient care

Здравоохранение в Российской Федерации имеет богатую и непростую историю развития. Путь нашего государства на протяжении последних 150 лет сопровождался сменами формаций и резкими изменением уклада жизни всего населения. Безусловно, это не могло не отразиться на такой важнейшей отрасли как здравоохранении.

Одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации является сохранение и укрепление здоровья населения. Большое внимание уделяется обеспечению и повышению доступности и качества медицинской помощи. В последние годы в нашей стране проходит активное реформирование системы здравоохранения. Принятые федеральные законы и нормативные документы, такие как: Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации, федеральный закон от 29 ноября 2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», призваны законодательно обеспечить права граждан на получение качественной медицинской помощи.

Безусловно, реальное исполнение этих законов в современных условиях в значительной степени зависит от финансового обеспечения здравоохранения.

В каждой стране на различных этапах формировались и реализовывались конкретные стратегии развития здравоохранения. Ключевым требованием международных организаций при выборе национальных стратегий было получение максимальной отдачи от систем здравоохранения в отношении обеспечения здоровья населения при ограниченных ресурсах [5].

В соответствии с Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года [1] одним из приоритетов государственной политики должно являться сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни и повышения доступности и качества медицинской помощи.

В концепции определены основные задачи для российского здравоохранения:

- создание условий, возможностей и мотивации населения Российской Федерации для ведения здорового образа жизни;

- переход на современную систему организации медицинской помощи;
- конкретизация государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи;
- создание эффективной модели управления финансовыми ресурсами программы государственных гарантий;
- повышение квалификации медицинских работников и создание системы мотивации их к качественному труду;
- развитие медицинской науки и инноваций в здравоохранении;
- информатизация здравоохранения.

Реализация этих намерений закреплена в статье 50 федерального закона от 29.11.2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Период осуществления модернизации определен 2011-2012 годами. Приоритетными направлениями развития этого периода выбраны:

- укрепление материально-технической базы государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, в том числе обеспечение завершения строительства ранее начатых объектов, текущий и капитальный ремонт государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, приобретение медицинского оборудования;
- внедрение современных информационных систем в здравоохранение, телемедицинских систем, систем электронного документооборота и ведение медицинских карт пациентов в электронном виде;
- внедрение стандартов медицинской помощи, повышение доступности амбулаторной медицинской помощи, в том числе предоставляемой врачами-специалистами.

Таким образом, развитие российского здравоохранения планируется в инновационном ключе. Для эффективного функционирования системы здравоохранения необходим продуманный подход к модернизации и использование наиболее перспективных стратегий развития как на уровне отрасли в целом, так и на уровне медицинских учреждений.

С позиции максимальной отдачи от системы здравоохранения в отношении обеспечения здоровья населения при ограниченных ресурсах наиболее оптимальными являются стратегия укрепления первичной медицинской помощи и стратегия структурной реорганизации системы медицинской помощи. По данным

ВОЗ (2006 г) в России обеспеченность населения больничными учреждениями составляла 4,5 на 100 тысяч жителей, больничными койками – 96,6 на 10 тысяч жителей, а в Европейском Союзе эти показатели были значительно ниже – 3 на 100 тысяч жителей и 57,0 на 10 тысяч жителей соответственно. Однако, более высокая обеспеченность больничными койками и стационарными учреждениями в Российской Федерации не позволяет достичь европейского уровня оказания медицинской помощи.

В традициях развития международной медицины остается актуальной стратегия повышения качества и экономической эффективности медицинских услуг, провозглашенная Люблянской хартией еще в 1996 г. [6] и получившая развитие в обеспечении безопасности медицинской помощи, повышении внимания к потребностям пациентов [4].

В российском здравоохранении стратегия интегрированной медицинской помощи реализуется неодинаково в различных регионах и отраслях медицины. Максимально эффективно комплексный характер помощи обеспечивается полноценным набором лечебно-диагностических, реабилитационных и профилактических услуг в рамках одного учреждения или одной структуры. Так, например, Федеральное медико-биологическое агентство (правопреемник Третьего Главного управления СССР), обеспечивающее медико-санитарное сопровождение работ на предприятиях с особо опасными условиями труда, не только сохранило порядок и условия оказания медицинской помощи прикрепленному контингенту, но и позволило обеспечить более высокий уровень помощи с соблюдением принципов этапности и преемственности, что является основополагающим в организации лечебно-реабилитационного процесса.

Необходимо отметить, что реализация концепций и программ модернизации здравоохранения в нашей стране не всегда происходит гладко и оптимистично. Различный исходный уровень материально-технических и кадровых ресурсов и значительная разница в финансировании, территориальные особенности и правовые аспекты, социальные и другие факторы определяют успешность медицинских учреждений на этом трудном пути. Применение современных стратегий развития здравоохранения позволило федеральной многопрофильной клиники «ФГУЗ Клиническая больница № 83

Федерального медико-биологического агентства», оказывающей специализированную помощь прикрепленному контингенту (работникам организаций отдельных отраслей промышленности) достичь определенных успехов в модернизации учреждения, проводившейся в 2008-2011 гг. (до принятия программ модернизации здравоохранения в 2010 г.).

Анализ деятельности Клинической больницы № 83 ФМБА России и выполнение ряда исследований позволили выделить ряд основных направлений развития клиники:

1. повышение качества медицинской помощи (стратегия повышения качества, безопасности, доступности, своевременности, клинической эффективности, экономической эффективности медицинских услуг)

2. повышение квалификации персонала (стратегия инвестирования в медицинское образование)

3. повышение эффективности работы клиники (стратегия структурной реорганизации медицинской помощи)

4. обеспечение преемственности и непрерывности оказания медицинской помощи на всех этапах: догоспитальном, стационарном, амбулаторном (стратегия интегрированной медицинской помощи)

Достижение нашей цели – создание современного профессионального научно-практического медицинского учреждения, оказывающего качественные медицинские услуги широкому кругу населения, потребовало значительных трудовых, финансовых вложений, управленческих решений, организации контроля и анализа выполненных этапов.

Структурная реорганизация медицинской помощи

Обеспечение своевременной и доступной специализированной помощью пациентов во многом определяется структурой и кадровым составом клиники, которые зависят от динамически меняющегося спроса на отдельные виды медицинской помощи. В клинике регулярно проводится изучение спроса на госпитализацию и контроль эффективности работы койки. С этой целью выполняется анализ загруженности отделений, сроков ожидания госпитализации, изучается потребность медицинских учреждениях ФМБА России и страховых компаний (опросы при road-show, во время круглых столов) в отдельных видах медицинской

помощи. Ежемесячно оцениваются показатели работы отделения (средняя продолжительность койко-дня, занятость койки, выполнения плана пролеченных пациентов). В соответствии с полученными при анализе данными проводится структурная реорганизация коечного фонда. В таблице проиллюстрирована динамика коечного состава Клинической больницы № 83 за 2008-2011 годы.

Постоянный динамический контроль позволяет отвечать на запросы пациентов, обеспечивая своевременность и доступность специализированной медицинской помощи.

Важно отметить, что сокращение коечного фонда отделений не приводит к уменьшению объемов оказываемой помощи, за счет развития амбулаторной помощи.

Другой побудительной причиной к принятию решения об изменении структуры может служить недостаточная эффективность работы подразделения. До 2008 г. в клинике существовало три лаборатории, возглавляемые разными заведующими: клинико-биохимическая, бактериологическая, иммуно-логическая. Это создавало трудности в работе персонала больницы: забор крови осуществлялся в разные пробирки, рукописно заполнялись разные бланки направлений, что увеличивало временные затраты персонала на оформление документации и приводило к повторным заборам крови, а следовательно – повышало риски для пациентов. Отсутствие согласованности в работе лабораторий и нежелание внедрять новые методы привело к значительным финансовым потерям. Пациенты направлялись на выполнение исследований в другие медицинские учреждения, договорным и платным пациентам невозможно было обеспечить быстрое выполнение анализов, что приводило к снижению потока этих пациентов. Сроки исполнения плановых анализов составляли от 1 до 3 суток, что в сочетании с отсутствием ряда необходимых методик приводило к необоснованному удлинению койко-дня и недовольству со стороны страховых компаний.

В 2008 г. для устранения имеющихся недостатков и завершения автоматизации работы клинико-биохимической, бактериологической и иммунологической лабораторий были объединены в клинико-диагностическую лабораторию (КДЛ) с единым руководством. В течение 2008 г. были завершены переоснащение и внутренняя реорганизация КДЛ с соблюдением са-

**Состав коечных отделений КБ № 83
и структурные изменения в 2008 - 2011 гг.**

Коечные отделения	Количество коек по штатному расписанию				
	2007 г	2008 г	2009 г	2010 г	2011 г
аллергологии - иммунологии	30	30	30	30	25
восстановительного лечения	20	-	-	-	-
гастроэнтерологии	50	50	50	50	50
гинекологии	45	45	45	45	45
кардиологии	50	50	50	50	50
кардиологии -2	-	30	30	35	40
кардиохирургии	20	20	20	20	20
ЛОР - патологии	30	30	30	30	15
неврологии для лечения больных с ОНМК	60	60	60	60	60
неврологии	30	45	45	45	45
неврозов	30	30	30	25	15
нейрохирургии	30	30	30	30	30
нефрологии	30	30	30	30	30
офтальмологии	55	45	35	30	30
пульмонологии	50	50	50	50	50
ревматологии	50	50	50	50	50
сосудистой хирургии	55	55	50	50	50
терапии	30	30	30	30	30
торакальной хирургии	-	-	-	20	20
травматологии и ортопедии	-	-	30	30	30
травматологии	-	-	-	-	25
урологии	30	35	45	40	30
хирургии	65	65	45	35	45
эндокринологии	50	30	25	25	25
Всего стационар	810	810	810	810	810

нитарно-эпидемиологических требований. В 2009 г. закончена работа по сопряжению информационной лабораторной системы Автоматизированная клиническая лаборатория (АКЛ) с общей информационной системой клиники КОТЕМ и внедрение системы электронных назначений в отделениях. Проведенные мероприятия позволили унифицировать процесс забора материала на исследования (кровь забирается из вены в вакутайнеры), сократить сроки исполнения плановых клинических, биохимических анализов до 5 часов, внедрить более 50 новых лабораторных методик, наладить систему контроля качества исследования.

Инвестирование в медицинское образование

Клиническая больница № 83, имея высокий кадровый потенциал квалифицированных сотрудников, в сложившихся условиях была вынуждена решать две насущные задачи: сохра-

нение имеющихся работников и их непрерывное обучение. Был разработан ряд мероприятий, направленных на выполнение этих задач: обучение персонала, разработка нормативных и методических документов, обеспечение социального пакета для работников.

В клинике был налажен непрерывный процесс обучения, который включает профессиональную подготовку в российских и зарубежных клиниках, тематические семинары, проведение регулярных конференций на собственной базе, работа комиссии по аттестации сотрудников и др. В клинике работают 10 кафедр ФГОУ Института повышения квалификации ФМБА России, РГМУ, РМАПО, Московского медицинского стоматологического университета, а также Институт пульмонологии ФМБА России под руководством академика А.Г. Чучалина. Педагогические и научные подразделения КБ №83 представлены на рис.



Рис. Педагогические и научные подразделения КБ № 83

За счет клиники проводится обучение врачебного и сестринского персонала на сертификационных и тематических циклах, подготовка специалистов по отдельным методикам в российских и зарубежных учреждениях.

В 2008-2011 гг. на базе КБ № 83 ФМБА России в рабочее время было организовано обучение по актуальным медицинским и юридическим направлениям, наиболее востребованным в связи с медицинскими или организационными задачами: цикл лекций и практических занятий для врачей по электрокардиографии, лекции по инфекционным болезням, профболезням, аритмологии, этике и деонтологии, юридическим аспектам оказания медицинской помощи, семинары по лабораторной и лучевой диагностике.

С 2009 г. на базе КБ № 83 проводятся тематические конференции с приглашением ведущих специалистов и анализом работы клиники по определенным направлениям:

- в 2009 г. на конференциях обсуждались вопросы оказания высокотехнологичной помощи, лечения больных с патологией шейки матки, больных с острым нарушением мозгового кровообращения, лихорадкой неясного генеза, ревматоидным артритом.

- в 2010 г. проводились российские и региональные конференции, посвященные вопросам лечения нарушений ритма сердца, сепсиса, нарушений сна, вопросам диагностики паранеопластического синдрома, формулировки заключительного патологоанатомического диагноза.

- в 2011 г. проводились международные и российские конференции и симпозиумы по вопросам гинекологии, хирургии, посвященные актуальным проблемам реабилитации пациентов, новым высокотехнологичным методам лечения нарушений ритма сердца и другие.

Вопросы этики и деонтологии остаются актуальными и сегодня. В коллективе регулярно проводятся семинары по данной теме, разбор отдельных случаев по жалобам, лекции по юридическим вопросам. В контексте решения этих проблем на общих собраниях врачей и медицинских сестер в 2009 г. были обсуждены и приняты Этический кодекс врача и Этический кодекс медицинской сестры КБ № 83 ФМБА России.

Интегрированная медицинская помощь

Важным вопросом являются этапность и преемственность оказания медицинской помо-

щи, а также непрерывность и доступность медицинской помощи на амбулаторном и стационарном этапах.

Создание в марте 2008 г. консультативно-диагностического центра ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России (КДЦ) было продиктовано необходимостью упорядочивания оказания амбулаторной помощи прикрепленным и договорным пациентам, а также продвижение современных медицинских технологий, имеющихся в клинике, и внедрение новых направлений для оказания медицинской помощи амбулаторным и стационарным больным на высоком уровне.

Наличие в структуре клиники отделения скорой медицинской помощи и консультативно-диагностического центра позволили обеспечить медицинскую помощь по принципу «замкнутого цикла» с уменьшением пребывания больного в стационаре и долечиванием его на амбулаторном этапе, проведением предоперационной подготовки на амбулаторном этапе, обеспечением медицинских профилактических осмотров и диспансеризации сотрудников клиники (социальная функция), выполнения государственного задания по медико-санитарному сопровождению спортсменов.

Создание общего расписания приемов специалистов и работы диагностических служб КБ № 83, системы электронной записи пациентов через информационную систему КОТЕМ и интернет-сайт больницы позволило организовать полноценный прием и обследование амбулаторных пациентов (обеспечение своевременности и доступности) и планировать потоки пациентов. Разработка программ амбулаторного обслуживания пациентов для индивидуального прикрепления и страховых компаний, создание комплексных услуг позволило повысить экономическую привлекательность медицинских услуг. Создание в рамках КДЦ службы пациент-сервис и регистратуры позволило упорядочить прием амбулаторных больных и организовать правильное ведение и хранение медицинской документации.

Для обеспечения единых подходов к диагностике и лечению амбулаторных и стационарных больных в клинике был введен принцип ротации врачебных кадров. Подобный подход является общепринятым в мировой медицинской практике. Ротация оказалась привлекательной для больных, так как соблюдается принцип: «один врач» на всех этапах ведения,

что повышает доверие пациента и его приверженность к лечению. Данная система также позволила увеличить потоки пациентов, направляемых с амбулаторного приема на стационарное лечение. В клинике с ноября 2008 г. был введен институт главного внештатного специалиста КБ № 83. Эта должность является ключевой в обеспечении высоких стандартов качества лечения. Основными функциональными обязанностями являются: профессиональная подготовка кадров, полноценный контроль за консультативной и лечебной деятельностью врачей, контроль за соблюдением стандартов лечения. На должность главного внештатного специалиста в 90% случаев назначены заведующие профильными подразделениями. Это позволяет эффективнее решать вопросы рационального использования кадрового потенциала, коечного фонда клиники, развигивать стационарзамещающие технологии.

Повышение качества медицинской помощи

Непременными условиями повышения качества медицинской помощи являются наличие профессиональных медицинских кадров, развитие инфраструктуры и ресурсного обеспечения медицинского учреждения, внедрение новых медицинских технологий с доказанной эффективностью в практику, совершенствование организационной системы ЛПУ.

В целях усиления контроля качества оказания медицинской помощи в 2008-2009 гг. главными внештатными специалистами была проведена экспертная оценка стандартов лечения по различным нозологиям, рекомендованных Министерством здравоохранения и социального развития РФ. На их основе и с учетом международных и российских рекомендаций были разработаны и утверждены на Медицинском совете КБ № 83 внутрибольничные стандарты диагностики и лечения по ведущим нозологиям, которые являются обязательными к применению в клинической практике. Требования соблюдения стандартов не ограничивают лечащего врача в диагностическом поиске и выборе лечебной тактики: при необходимости уменьшения или расширения объемов стандартов врач обосновывает дополнительные назначения в истории болезни. В электронной форме внутрибольничные стандарты введены в систему назначений общепольничной информационной системы КОТЕМ и определяют минимально достаточный объем лечебно-ди-

агностических мероприятий. Ежемесячно заведующие отделениями осуществляют первичный контроль качества оказания медицинской помощи в соответствии со стандартами (специальные формы отчетности выполнения стандартов в информационной системе КОТЕМ) с учетом положительных и отрицательных отклонений и принятием решений о поощрении врачей при распределении стимулирующих выплат или о проведении необходимых мероприятий, направленных на устранение выявленных недостатков. Подобная практика увеличивает ответственность и заинтересованность сотрудников в результатах своей работы.

Забота о безопасности пациентов является первоочередной задачей Клинической больницы № 83. Клиника является соматическим стационаром, и по требованию санитарно-эпидемиологических служб все случаи инфекционных заболеваний находятся под строгим контролем и являются предметом разбирательства. Неблагополучная эпидобстановка в стране по ряду заболеваний (туберкулез, кишечные инфекции и т.д.) также отражается на работе клиники. При установлении правильного учета заболеваемости в 2008 г. в пульмонологическом отделении выявлено и зафиксировано 6 случаев туберкулеза (с 1985 по 2007 гг. всего 8 случаев), в кардиологическом отделении зарегистрирована вспышка ротавирусной инфекции (7 заболевших), случай заболевания корью у пациентки, 2 случая пищевой токсикоинфекции в отделении эндокринологии. В связи с происшедшим, в клинике был изменен план противоэпидемических мероприятий, разработаны алгоритмы действий медицинского персонала в случаях выявления инфекционных заболеваний, эпидемиологом проведены занятия с сотрудниками. В КДЦ принят на ставку врач-инфекционист, осуществляющий консультации амбулаторным и стационарным больным. В приемном отделении организованы палаты временного пребывания пациентов с подозрением на инфекционное заболевание перевода из отделений пациентов с подозрением на инфекцию, а также неясных больных, требующих диагностического поиска. Проведенные мероприятия позволили своевременно выявлять и изолировать больных с подозрением на инфекционные заболевания и успешно предотвращать вспышки инфекционных заболеваний в 2009-2010 гг.

В статье приведен неполный объем меро-

приятый по модернизации клиники. В целом же, комплексный подход позволил существенно улучшить показатели эффективности деятельности стационара. Так, показатель занятости койки увеличился с 302 в 2007 г. до 327 в 2010 г., средняя длительность пребывания пациента на койке уменьшилась с 15,8 в 2007 г. до 12,1 дня в 2010 г., количество пролеченных пациентов возросло с 15028 человек в 2007 г. до 21213 пациентов в 2010 г.

За последние годы больница завоевала репутацию клиники, которая берется за лечение самых сложных случаев. В настоящее время

подведомственные учреждения ФМБА России, обладая достаточной технической базой и уровнем квалификации, направляют на госпитализацию в КБ № 83 пациентов, требующих оказания высокотехнологичной помощи, а также тяжелых, резистентных к лечению и диагностически неясных больных.

Таким образом, анализ использования отдельных стратегий развития здравоохранения в Клинической больнице № 83 ФМБА России продемонстрировал широкие возможности модернизации медицинского учреждения в современных условиях.

Литература

1. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р. 188с.

2. Сибурина Т.А., Мишина О.С. Стратегии развития здравоохранения, реализуемые в мире.// Электронный журнал "Социальные аспекты здоровья населения", №2, 2011, (18)

3. Федеральный закон от 29 ноября 2010 года №326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в российской Федерации"

4. Хабриев Р.У., Воробьев П.А., Юрьев А.С., Никонов Е.Л., Авксентьева М.В. Индикаторы качества оказания медицинской помощи (региональный

уровень).// "Проблемы стандартизации в здравоохранении", выпуск № 10, 2005

5. Osnovy politiki. Planirovaniye okazaniya meditsinskoy pomoshchi. Obzor mezhdunarodnogo opyta. Stefanie Ettelt, Ellen Nolte, Nicholas Mays, Sarah Thomson, i International Healthcare Comparisons Network [Foundations of policy. Planning to provide healthcare. Review of international experience]. Evropeyskaya Observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya. M.: Real Taym, 2009. 64 p.

6. Lyublyanskaya khartiya po reformirovaniyu zdravookhraneniya. [Ljubliana Charter on reforming public health] [Internet]. Copengagen: WHO Regional Office for Europe; 1996 [cited 2011 Feb 10]. Available from:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0012/113304/E55363R.pdf

Информация об авторе:

Лактионова Людмила Валентиновна – зам. главного врача по медицинской части ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.
Тел.: [495] 395-61-97, e-mail: administraciya83@bk.ru