



Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках новый номер журнала «Клиническая практика». Его открывает передовая статья А.В. Аверьянова и А.Г. Конопляникова, посвященная перспективам применения стволовых клеток в лечении болезней органов дыхания. Это первый обзор по данной проблеме, публикуемый в отечественной научной печати, и хотелось бы, чтобы он послужил толчком к началу исследований в системе ФМБА России роли клеточных технологий при респираторной патологии.

В этом номере мы публикуем несколько интересных клинических случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких. Редкое наблюдение сочетания аномалии Эбштейна и синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, при котором путем радиочастотной абляции удалось добиться стойкого антиаритмического эффекта, представлено группой проф. А.В. Ардашева. Трудная для диагностики ситуация криптогенной организуемой пневмонии описана в статье А.В. Аверьянова и соавт. В работе Ю.М. Алексеевой и др. рассмотрен клинический случай развития тромбоза легочной артерии у молодой пациентки с тромбозом вен нижних конечностей на фоне приема гормональных

контрацептивов. Интересное наблюдение ревматоидного легкого и тяжелой анемии, развившихся при минимальных локальных клинических проявлениях ревматоидного артрита (Сайковский Р.С. и соавт.), будет полезно врачам разных специальностей. Собственный успешный опыт ведения больной с тяжелой формой гриппа H1N1, острым респираторным дистресс-синдромом, двусторонней пневмонией на длительной искусственной вентиляции легких представлен группой специалистов из КБ № 42 Сибирского медицинского центра ФМБА России (В.Н. Буйнов и соавт.).

В разделе оригинальных статей публикуются результаты исследования на добровольцах новой дозировки препарата Лайфферон, проведенного совместно МСЧ № 163 ФМБА России и компании «Вектор-Медика» (Н.Н. Рындюк и соавт.). Кроме того, И.Г. Медведевой и В.Л. Фалалеевым представлен анализ эффективности технологий реваскуляризации миокарда у прикрепленного контингента МСЧ № 41 по итогам 12-месячного наблюдения. В работе А.С. Макаркина и др. приведены результаты спирометрического скрининга, позволившие выявить значительное число больных с вероятной хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях.

В рубрике «Обзоры» размещена статья проф. В.Г. Акимкина и соавт., анализирующая историю применения бактериофагов в медицинской практике. В связи с проблемой возрастающей антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей, данное (почти забытое) направление вполне может иметь перспективу развития.

Завершает номер публикация действующих международных клинических рекомендаций по ведению больных с желудочковыми аритмиями. Этот детальный документ является практическим руководством для терапевтов, кардиологов и кардиохирургов в развитых странах. Надеюсь, он будет полезен и нашим читателям.

В заключение хочу поздравить вас, дорогие коллеги, с Новым 2011 годом и пожелать вам здоровья, профессиональных успехов, личного благополучия и творческого развития вместе с журналом «Клиническая практика»!

Главный редактор
д.м.н., профессор

О.П. Кузовлев

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ – ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ?

А.В. Аверьянов¹, А.Г. Коноплянников²

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

В статье анализируется состояние проблемы лечения патологии легких с применением клеточных технологий. Приведены результаты исследовательских, преимущественно экспериментальных работ в данной области, дающих надежды на положительные исходы клинических исследований у человека. Рассматриваются возможные механизмы влияния стволовых клеток на регенеративные процессы в легких.

Ключевые слова: стволовые клетки, эмфизема легких, фиброз легких, легочная гипертензия, рак легких.

CELLULAR TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF LUNG DISEASES – ARE WHETHER PROSPECTS?

Averyanov A.V., Konoplyannikov A.G.

In the article the problem of treatment of lung pathology by cellular technologies is analyzed. Results of experiments, giving hopes for positive outcomes of clinical trials are summarized. Possible mechanisms of influence stem cells on regenerative processes in lungs are considered.

Keywords: stem cells, lung emphysema, lung fibrosis, pulmonary hypertension.

В последние годы одной из наиболее активно развивающихся областей науки является регенеративная медицина, реальные и ожидаемые достижения которой связывают с трансплантацией стволовых клеток или с клеточной терапией. После того, как стало понятно, что как резидентные и мигрирующие из костного мозга стволовые клетки взрослого организма, так и трансплантированные стволовые клетки способны дифференцироваться в клетки практически любой ткани и таким образом обеспечивать регенеративные процессы, начались исследования по доказательству их эффективности при различной патологии, сопровождающейся деградацией структуры пораженных органов. На сегодняшний день полученные результаты экспериментальных и клинических работ дают все основания полагать, что клеточная терапия, основанная на трансплантации стволовых клеток, может быть весьма успешной при целом ряде заболеваний, практически не дающих надежд пациентам не только на выздоровление, но даже стабилизацию при традиционном под-

ходе к лечению. Болезнь Паркинсона, травмы спинного мозга, тяжелая сердечная недостаточность вследствие инфарктов миокарда, миокардитов, кардиомиопатий; осложненные формы сахарного диабета, опухоли системы кроветворения уже сейчас лечат с помощью клеточных технологий во многих развитых странах с впечатляющими, хотя и краткосрочными (по наблюдению) результатами [1-3].

Данный обзор посвящен пока еще малоизученной области применения стволовых клеток – болезням легких.

Стволовые клетки (СК) – особая категория недифференцированных клеток, которые способны к асимметричному делению, воспроизводя как себе подобные клетки, так и клетки, которые в процессе дифференцировки превращаются в специализированные клетки различных тканей и органов. Существует три основных вида СК:

- эмбриональные или тотипотентные (ЭСК);
- полипотентные клетки в системах клеточ-

ного обновления взрослого организма, среди которых уникальное место занимают мезенхимальные стволовые клетки (МСК);

- клетки-предшественники систем клеточного обновления организма или унипотентные (УСК).

Первые, как следует из названия, существуют на ранней стадии эмбриона, их для человека обычно получают из внутренней массы бластоцисты на 4-5-й день после оплодотворения яйцеклетки. Аналогами ЭСК, которые можно получить из соматических клеток взрослого организма включением в них нескольких специальных генов, являются так называемые индуцированные полипотентные клетки (iPC) [4]. Преимуществом ЭСК и iPC является их возможность превращаться в любую клетку любого органа, однако получение из них различных клеточных линий – это достаточно сложный и дорогой процесс и, кроме того, в экспериментах они достаточно часто дают начало росту тератом. В связи с этим в настоящее время этот тип стволовых клеток в основном применяется для научных исследований, а не для использования в клеточной терапии.

МСК относятся к полипотентным стволовым клеткам, и в настоящее время они рассматриваются как наиболее перспективный тип клеток для проведения клеточной терапии при различных заболеваниях и травмах [4-6]. МСК в основном сосредоточены в костном мозге, своеобразном «депо» и для гемопоэтических СК, а также в небольшом количестве содержатся в жировой ткани, пуповинной крови, плацентарной ткани, в пульпе зубов и в других тканях. Костно-мозговые МСК участвуют в поддержании гемопоэза, создавая необходимое «микроокружение» для стволовых кроветворных клеток, частично циркулируют в кровотоке и могут мигрировать в область, требующую регенерации, с выделением большого количества паракринных агентов, которые активируют регенеративные процессы, включая стимуляцию клеточной пролиферации и гетерогенной дифференцировки. Способность МСК или других типов СК взрослого организма дифференцироваться в поврежденном органе или ткани в направлении, несвойственном для них в нормальных условиях, называют явлением пластичности. Считается, что МСК характеризуются наибольшей способностью к пластичности, и это делает их одним из основных «игроков» в регенеративных процессах [6].

Клетки-предшественники, или унипотентные СК, находятся на более высоком уровне дифференцировки и способны преобразоваться только в клетки соответствующего органа, что ограничивает их использование для целей клеточной терапии.

Количество различных типов СК в организме человека невелико и уменьшается с возрастом. Например, от общего клеточного состава костного мозга МСК составляют менее 0,1%.

На сегодняшний день подавляющее большинство исследований по возможной роли СК в лечении патологии легких находится в экспериментальной фазе. Наибольший интерес представляют те заболевания, в отношении которых отсутствуют эффективные способы консервативного и хирургического лечения. К ним относятся артериальная легочная гипертензия, идиопатический легочный фиброз, респираторный дистресс-синдром, эмфизема легких, тяжелые респираторные инфекции, резистентные формы туберкулеза легких, рак легкого.

Эмфизема легких

Несмотря на то, что эмфизема легких – одна из наиболее часто встречающихся патологий органов дыхания, вызываемая деградацией эпителиальных, эластических и эндотелиальных структур легочной ткани, на момент настоящего анализа в данной области опубликованы результаты всего двух экспериментальных исследований со СК.

В 2008 г. G. Zhen et al. показали, что системное (внутривенное) введение МСК крысам с индуцированной папаином эмфиземой приводит к миграции этого типа СК в легкие с последующей дифференцировкой в альвеолоциты II типа, ингибирует процессы апоптоза и предотвращает развитие эмфиземы [7]. Те же авторы, спустя два года, продемонстрировали эффект МСК на восстановление тканевого уровня эндотелиального фактора роста (ЭФР) в легких крыс в аналогичной модели эмфиземы [8].

Второе экспериментальное исследование по изучению роли МСК в лечении эмфиземы проведено в США и опубликовано в августе 2010 г. На двух моделях эмфиземы у мышей – вызванной хронической экспозицией табачного дыма и блокадой рецепторов ЭФР, было показано, что МСК, выращенные из жировой ткани, подавляют активность воспаления в дыхательных путях, достоверно уменьшают число погибших клеток и расширенных альвеолярных

пространств. Кроме того, у животных с эмфиземой, индуцированной табачным дымом, введение МСК защищало от потери массы тела и угнетения гемопоэтической активности костного мозга. Восстановление эндотелия в группе, получившей инъекции МСК, достоверно отличалось в сравнении с контролем [9].

Существуют и иные, хотя и более косвенные доказательства участия других более дифференцированных типов СК в защите ткани легких от повреждения при эмфиземе. У больных ХОБЛ как в обострении, так и при стабильном течении наблюдается снижение числа циркулирующих клеток-предшественников эндотелиоцитов, являющихся ничем иным, как МСК, находящимися в процессе дифференцировки [10, 11]. Интересно, что снижение уровня циркулирующих МСК у больных с тяжелой ХОБЛ находится в достоверной прямой корреляционной зависимости от показателя индекса массы тела. [12]. Поскольку одним из депо МСК является жировая ткань, можно предположить, что ее дефицит создает условия для развития эмфиземы легких.

В 2004 г. японские ученые K. Ishizawa et al. представили отчет по введению гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и ретиноевой кислоты (обладающей регенеративным эффектом в отношении эпителия дыхательных путей) мышам с индуцированной эластазой эмфиземой. Оказалось, что ГМ-КСФ приводит к увеличению числа СК в паренхиме легких и усиливает регенерацию в ацинусе. Комбинация двух методов оказывала суммирующий эффект по защите и восстановлению поврежденной ткани легких [13].

Таким образом, имеющиеся экспериментальные данные позволяют предполагать вероятность положительного результата при лечении МСК, а возможно, и другими типами СК больных эмфиземой легких.

Фиброзы легких

Противоположным эмфиземе процессом, развивающимся вследствие воспаления, является фиброзирование легочной ткани. Целый ряд интерстициальных заболеваний легких приводит к необратимо нарастающему легочному фиброзу, зачастую не контролируемому приемом гормональных и цитостатических препаратов. Теоретическим основанием для применения СК при лечении фиброза легких

является их способность трансформироваться в альвеолоциты II типа взамен подвергшихся апоптозу, предупреждая миграцию фибробластов в зону поврежденных клеток [14, 15].

Несколько экспериментальных исследований подтверждают перспективы клеточной терапии фиброза легких. Y. Moodley et al. вводили человеческие амниотические СК мышам с индуцированным блеомицином повреждением легких, приводящим к развитию фиброза. В данной группе наблюдалась меньшая степень альвеолярного воспаления, снижение экспрессии протеина-1 (хемоаттрактанта моноцитов), фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1,6 и трансформирующего фактора роста- β (индуктора фиброза). Количество синтезированного коллагена оказалось значительно меньше, чем в контрольной группе. Показано, что амниотические СК мигрировали в ткань легких и превращались в клетки альвеолярного эпителия, продуцирующие сурфактант [16].

Похожий эксперимент проводили с человеческими МСК, полученными из пуповинной крови. Мыши 5 групп получали в различных комбинациях интраназально блеомицин, внутривенно МСК, фибробласты или физиологический раствор в качестве плацебо. Оценку ткани легких проводили на 7-, 14- и 28-й день после введения блеомицина. Оказалось, что МСК мигрировали в зоны воспаления и фиброза, где определялись до 14 дня, в то время как в участках здоровой ткани они отсутствовали. Уже на 7-й день в группах клеточной терапии установлена меньшая степень экссудации и раннего фиброза (см. рис.). У животных, получивших инъекцию МСК, отмечались достоверно более низкие уровни тканевой экспрессии трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , провоспалительных цитокинов, тканевых ингибиторов металлопротеиназ. В то же время экспрессия матриксной металлопротеиназы-2, обладающей ангиогенными и антифиброгенными свойствами, увеличивалась. Депозиция коллагена при введении МСК значительно уменьшалась, в то время как введение фибробластов никакого эффекта не оказывало [17].

Единственным на сегодняшний день исследованием, показавшем эффективность клеточных технологий в сдерживании прогрессирования фиброза легких у человека, является работа отечественных ученых Л.В. Курсовой, А.Г. Конопляникова, В.В. Пасова и др., которые

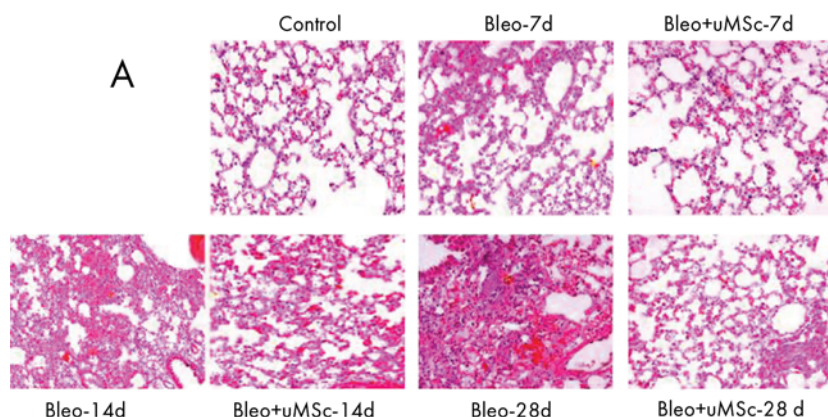


Рис.
Ткань легких мышей
с блеомицин-индуцированным фиброзом
на 7, 14, 28 день лечения МСК
(по [17])

сначала в эксперименте, а затем у пациентов с лучевым повреждением легких (как осложнением лучевой терапии онкологических заболеваний) продемонстрировали стабилизацию клинических, лабораторных, функциональных и перфузионных показателей. При этом в течение года у больных не отмечено ни одного случая прогрессирования онкопроцесса [18].

Легочная гипертензия

Различные формы хронической легочной гипертензии вследствие обструкции, облитерации или вазоконстрикции дистального русла легочной артерии приводят к необратимым изменениям периферических сосудов малого круга кровообращения с фиброзом или фиброэластозом интимы, деградацией эндотелия, нарушением кровотока, развитием легочного сердца. Эффективность лекарственной терапии тяжелой легочной гипертензии в целом невысока и затратна, поэтому поиск альтернативных путей лечения является весьма актуальным. Стратегия неоваскуляризации и регенерации эндотелия в данном случае представляется одной из наиболее перспективных. Способность МСК продуцировать ЭФР и трансформироваться в эндотелиоциты положила начало экспериментам по изучению их возможной роли в регуляции ангиогенеза в легких. Установлено, что хроническая гипоксия, приводящая к повышению давления в системе легочной артерии, вызывает мобилизацию МСК из костного мозга [19].

МСК обнаружены в ткани, иссеченной в результате эндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией [20].

В двух исследованиях доказано снижение уровня АД в легочной артерии, уменьшение

гипертрофии правого желудочка, задержка гипертрофии сосудистой стенки у крыс с легочной гипертензией, вызванной монокроталином, при введении как человеческих, так и аллогенных МСК [21, 22]. Кроме того, в работе Z.X. He et al. в группе клеточной терапии выживаемость животных в конце эксперимента составила 90%, в то время как в группе плацебо лишь 50%, а насыщенность микрососудами ткани легких при введении МСК превышала аналогичный показатель в группе плацебо почти в 4 раза.

Дополнительный эффект МСК может придать введение в них вектора NO-синтазы. S. Kanki-Horimoto et al. показали, что экспрессирующие NO-синтазу МСК в большей степени, чем обычные МСК положительно влияют на выживаемость и вес правого желудочка [23].

Острый респираторный дистресс-синдром и острое повреждение легких

Острое повреждение легких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) относятся к наиболее жизнеугрожающим состояниям, летальность при которых превышает 40%. Причиной их развития чаще всего бывают тяжелые респираторные инфекции, травмы, воспалительные заболевания различных органов с системными проявлениями. Патогенез ОРДС и ОПЛ сложен и многообразен, однако в нем всегда присутствует ряд ключевых звеньев, потенциально привлекательных для клеточной терапии: эндотелиальная и эпителиальная деструкция, гиперэкспрессия гигантского пула провоспалительных цитокинов и хемокинов, окислительный стресс.

В исследовании М. Мао et al. внутривенное введение стволовых клеток-предшественников эндотелиоцитов крысам с моделированным

липополисахаридным ОПЛ приводило к уменьшению степени интерстициального отека, количества гиалиновых мембран, геморрагий, что в конечном итоге вылилось в высокий уровень выживаемости – 81% (против 44% в группе плацебо) [24]. В модели ОПЛ у кроликов, вызванного внутривенным введением олеиновой кислоты, после инъекции аутологичных клеток-предшественников наблюдалась меньшая степень лейкоцитарной инфильтрации паренхимы легких и эндотелиальной дисфункции легочной артерии, чем в контрольной группе [25].

Оригинальный эксперимент с человеческими легкими, жизнеспособность которых поддерживалась *ex vivo* путем перфузии физиологического раствора, поставлен исследователями из Калифорнийского университета. Было проведено эндобронхиальное введение эндотоксина *E. coli* в дистальные отделы нижних дыхательных путей, вызвавшее некардиогенный отек легких. Спустя час в перфузат добавляли аллогенные МСК и кондиционную среду из под культур МСК, что привело к уменьшению количества экстравазкулярной жидкости, восстановлению альвеоларно-капиллярной мембраны и механизмов очищения альвеол от внутриальвеоларной жидкости [26]. Профилактическое введение МСК также оказывало позитивный эффект на течение экспериментального ОРДС и ОПЛ [27].

Резистентные формы (MDR и X-DR) туберкулеза легких

Высокий уровень смертности от туберкулеза легких во многом обусловлен распространенностью его резистентных форм. Не исключено, что одним из возможных консервативных путей лечения таких пациентов может стать терапия СК как за счет восстановления иммунного потенциала, так и регенерации поврежденной ткани легких.

В нашей стране были проведены оригинальные пилотные исследования, показавшие перспективность использования системных трансплантаций аутологичных и аллогенных МСК при лекарственной терапии резистентных форм (MDR и X-DR) туберкулеза легких [28, 29]. В проведенном совместно ЦНИИ туберкулеза (Москва) и ФГБУ МРНЦ (Обнинск) исследовании под наблюдением находились 27 больных туберкулезом легких, из которых 15 пациентов относились к категории MDR (mul-

tidrug resistance), а 12 больных – к категории X-DR (X-drug resistance). У больных был распространенный кавернозный процесс в легочной ткани, у большинства из них (17 пациентов) до включения в схему терапии системной трансплантации 150-200 млн размноженных в клеточной культуре МСК из аутологичного костного мозга был хронический туберкулез (продолжительность заболевания от 13 мес. до 5 лет), а у остальных 10 пациентов диагноз заболевания был поставлен за 6-12 мес. до включения в схему лечения клеточной терапии. У всех больных предыдущее достаточно длительное специфическое противотуберкулезное лечение было безуспешным или недостаточно эффективным (среди них был 1 пациент с одним оперативно удаленным легким). После системной трансплантации аутологичных МСК больным продолжали проводить ранее начатую медикаментозную терапию. 16 пациентов наблюдались после трансплантации МСК в течение 1,5-2 лет и более, а остальные 11 – не менее 6 мес. После введения МСК во всех 27 случаях наблюдался положительный клинический эффект; больные отмечали улучшение общего состояния, уменьшение одышки, значительное уменьшение или исчезновение слабости и недомогания, 24 пациента прибавили в весе. У 20 пациентов через 3-4 мес. после трансплантации аутологичных МСК отмечено стойкое прекращение бактериовыделения, а у 11 больных в дальнейшем наступило заживление длительно существующих каверн легочной ткани. Таким образом, включение в курс противотуберкулезной терапии трансплантации размноженных в культуре аутологичных МСК может явиться перспективным способом повышения эффективности проводимой терапии у пациентов с резистентными формами туберкулеза легких. Механизмы лечебного эффекта МСК в этом случае, несомненно, связаны со значительной стимуляцией регенеративных процессов в поврежденных тканях легких

Рак легкого

Опухоли легких – та область, где результаты применения различных типов СК наиболее противоречивы. С одной стороны, ряд исследований свидетельствует о возможной роли СК в подавлении роста опухоли. Например, D.K. Maurya et al. моделировали рак легких у мышей путем внутривенного введения клеток карциномы Льюиса, образующей множественные ме-

тастазы в ткани легких. Спустя 5 дней интратрахеально (или на 5- и 7-й день внутривенно) вводили МСК из пуповинной крови крыс. Результаты оценивали через 3 нед. У мышей, получивших СК, достоверно уменьшалось количество и суммарный вес метастазов. Гистологическое исследование подтвердило присутствие СК, встроенных в структуру опухоли, без доказательств их дифференцировки и побочных эффектов [30]. Недавно опубликованы результаты исследований, подтверждающие миграцию МСК, меченных наночастицами оксида железа, в ткань метастазов в легкие в эксперименте у мышей с использованием в качестве детекторного метода магнитно-резонансной томографии [31]. Способность МСК мигрировать в опухолевую ткань (патотропизм и хоуминг) делает их потенциально привлекательными носителями факторов, подавляющих опухолевый рост. Внедрение в оболочку МСК апоптоз-индуцирующего лиганда фактора некроза опухоли- α с последующим их введением в кровоток мышей с метастатическим поражением легких привело к исчезновению метастазов у 38% мышей при отсутствии какого-либо эффекта в контрольной группе [32, 33]

Однако существуют гипотезы о роли СК в канцерогенезе, основанные на их обнаружении в раковых тканях, так называемых, раковых стволовых клеток (РСК). РСК обычно высоко резистентны к воздействию различных противоопухолевых агентов (химиопрепараты и ионизирующая радиация) и, как правило, являются причиной рецидивов после проведения противоопухолевой терапии [5]. Мутация в СК может быть тем толчком, который превращает их в клетки-предшественники опухоли [34, 35]. Другой возможной причиной канцерогенной роли СК считается их индуцирующее влияние на ангиогенез в зоне опухоли за счет прямой или опосредованной экспрессии ЭФР, доказанной в эксперименте [36].

Механизмы эффектов клеточной терапии при патологии легких **Регенерация**

Одним из главных механизмов действия МСК считается их способность трансформироваться в клетки органов и тканей, где существует необходимость восстановления утраченных структур вследствие различных патологических процессов. Несколько исследований, выполненных более 5 лет назад, доказали мигра-

цию в легкие и превращение введенных в кровоток МСК в альвеолярный эпителий и эндотелий [37-39].

Более поздние работы такую возможность подтвердили, однако установили, что трансформация в эпителиальные клетки происходит у небольшого числа СК (не более 1% от введенного пула) [40, 41].

В связи с этим некоторые эксперты высказывают точку зрения о том, что механизм трансформирования в клетки ткани легких не является ведущим в эффективности экспериментальной клеточной терапии при патологии органов дыхания [42].

Паракринная активность

Важнейшим свойством СК и особенно МСК следует признать их способность самостоятельно или опосредованно индуцировать продукцию ряда активных медиаторов разнообразных процессов – воспаления, фиброза, регенерации – цитокинов, факторов роста и их ингибиторов, ферментов и др., получившая название паракринной активности. Среди них наибольшее значение имеют такие биологически активные молекулы, как уже упоминавшийся эндотелиальный фактор роста (ЭФР), ангиопоэтин-1, каталаза, супероксиддисмутаза (уменьшающие выраженность окислительного стресса), трансформирующий фактор роста- β (регулирующий фиброгенез и ангиогенез), фактор роста кератиноцитов и другие. Интересно, что в зависимости от ситуации СК могут влиять на продукцию как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 10); индуцировать лимфоциты к синтезу IgG, тормозить их апоптоз [43, 44].

Многие исследователи считают, что именно паракринная активность является главным фактором, определяющим позитивные эффекты клеточной терапии при болезнях легких [45].

Терапия СК в настоящее время является одним из наиболее перспективных научных направлений в мире. Количество исследований по данной проблеме нарастает лавинообразно, причем наблюдается активный переход от экспериментальной фазы к клиническим исследованиям у человека. В международной базе Национального института здоровья США Clinical Trials на начало декабря 2010 г. зарегистрировано 254 клинических исследования в области заболеваний органов дыхания, в той или иной

Таблица

**Зарегистрированные клинические исследования в области болезней органов дыхания
с оценкой или использованием СК (по [46])**

Патология	Количество исследований
Опухоли легких	168
Интерстициальные заболевания легких	14
Обструктивные заболевания легких	31
Респираторные инфекции	15
Легочная гипертензия	5
ОРДС	4
Прочие	17

степени связанных со СК, как в диагностических, так и лечебных целях (табл.) [46].

Большинство работ по терапии СК находится во II фазе. Как видно, больше половины из них относятся к проблеме опухолей легких.

Возможно, что по результатам данных исследований спустя некоторое время мы сможем говорить об успешном лечении той легочной патологии, которая на сегодняшний день представляется бесперспективной.

Литература

1. Joyce N., Annett G., Wirthlin L. et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease // *Regen. Med.* 2010. Vol. 5 (6). P. 933-946.
2. Wen Y., Chen B., Ildstad S.T. Stem cell-based strategies for the treatment of type 1 diabetes mellitus // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011. Vol. 11 (1). P. 41-53.
3. Hodgkinson C.P., Gomez J.A., Mirosou M., Dzau V.J. Genetic engineering of mesenchymal stem cells and its application in human disease therapy // *Hum. Gene Ther.* 2010. Vol. 21 (11). P. 1513-1526.
4. Sullivan S., Cowan C., Eggan K. (Eds.) *Human embryonic stem cells*. A John Wiley & Sons, Ltd., Chennai, 2007. 404 pp.
5. Lakshminpathy U. et al. (Eds.) *Emerging technology platforms for stem cells*. A John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2009, 506 pp.
6. Battler A., Leor J. (Eds.) *Stem cells and gene-based therapy*. Frontiers in regenerative medicine. Springer, 2006. 422 pp.
7. Zhen G., Liu H., Gu N., Zhang H. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema // *Front Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 3415-3422.
8. 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. Vol. 12 (5). P. 605-614.
9. Schweitzer K., Johnstone B.H., 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. Vol. 183 (2). P. 215-225.
10. Sala E., Villena C., Balaguer C. et al. Abnormal levels of circulating endothelial progenitor cells during exacerbations of COPD // *Lung*. 2010. Vol. 188 (4). P. 331-338.
11. Palange P., Testa U., Huertas A. et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27 (3). P. 529-541.
12. Huertas A., Testa U., Riccioni R. Bone marrow-derived progenitors are greatly reduced in patients with severe COPD and low-BMI // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2010. Vol. 170 (1). P. 23-31.
13. Ishizawa K., Kubo H., Yamada M. et al. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema // *FEBS Lett.* 2004. Vol. 556 (1-3). P. 249-252.
14. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V. et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium // *Development*. 2001. Vol. 128 (24). P. 5181-5188.
15. Spees J.L., Pociask D.A., Sullivan D.E. et al. Engraftment of bone marrow progenitor cells in a rat model of asbestos-induced pulmonary fibrosis // *Am. J.*

Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 176 (4). P. 385-394.

16. Moodley Y., Ilancheran S., Samuel C. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182 (5). P. 643-651.

17. Moodley Y., Atienza D., Manuelpillai U. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury // *Am. J. Pathol.* 2009. Vol. 175 (1). P. 303-313.

18. Курсова Л.В., Конопляников А.Г., Пасов В.В. и др. Возможности применения аутологических мезенхимальных стволовых клеток в лечении лучевых повреждений легких // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2009. Т. 66 № 2. С. 108-112.

19. Rochefort G.Y., Delorme B., Lopez A. Multipotent mesenchymal stem cells are mobilized into peripheral blood by hypoxia // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (10). P. 2202-2208.

20. Firth A.L., Yao W., Ogawa A. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. Vol. 298 (5). P. C1217-C1225.

21. Umar S., de Visser Y.P., Steendijk P. Allogenic stem cell therapy improves right ventricular function by improving lung pathology in rats with pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297 (5). P. H1606-H1616.

22. He Z.X., Wang H.W., Shang F. et al. Administering bone marrow mesenchymal stem cells to treat the experimental pulmonary arterial hypertension in rats // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009. Vol. 89 (30). P. 2110-2115.

23. Kanki-Horimoto S., Horimoto H., Mieno S. et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension // *Circulation.* 2006. Vol. 114 (1 Suppl). P. I181-I185.

24. 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. Vol. 34 (2). P. 196-204.

25. Lam C.F., Liu Y.C., Hsu J.K. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits // *Anesthesiology.* 2008. Vol. 108 (3). P. 392-401.

26. Lee J.W., Fang X., Gupta N. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106 (38). P. 16357-16362.

27. Xu J., Woods C.R., Mora A.L. et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. L131-L141.

28. Ерохин В.В., Цыб А.Ф., Чуканов В.И. и др. Клеточные технологии в терапии хронического мультирезистентного туберкулеза легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2006. № 8. С. 3-5.

29. Васильева И.А., Конопляников А.Г., Ерохин В.В. и др. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2007. Т. 4 (1). С. 77-80.

30. Maurya D.K., Doi C., Kawabata A. et al. Therapy with un-engineered naive rat umbilical cord matrix stem cells markedly inhibits growth of murine lung adenocarcinoma // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 590.

31. Loebinger M.R., Kyrtatos P.G., Turmaine M. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (23). P. 8862-8867.

32. Loebinger M.R., Eddaoudi A., Davies D., Janes S.M. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (10). P. 4134-4142.

33. Grisendi G., Bussolari R., Cafarelli L. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (9). P. 3718-3729.

34. Eramo A., Lotti F., Sette G. et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* 2008. Vol. 15. P. 504-514.

35. Mimeault M., Hauke R., Metha P.P., Batra S.K. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications to overcome resistance to the most aggressive cancers // *J. Cell Mol. Med.* 2007. Vol. 11. P. 981-1011.

36. Jeon E.S., Lee I.H., Heo S.C. Mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis in a murine xenograft model of A549 human adenocarcinoma through an LPA1 receptor-dependent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1801 (11). P. 1205-1213.

37. 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. Vol. 105. P. 369-377.

38. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V. et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar

epithelium // Development. 2001. Vol. 128. P. 5181-5188.

39. 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. Vol. 102. P. 186-191.

40. Kotton D.N., Fabian A.J., Mulligan R.C. Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. Vol. 33. P. 328-334.

41. 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. Vol. 173. P. 171-179.

42. Lee J.W., Gupta N., Serikov V. Potential applica-

tion of mesenchymal stem cells in acute lung injury // Expert. Opin. Biol. Ther. 2009. Vol. 9 (10). P. 1259-1270.

43. Rasmusson I., Le Blanc K., Sundberg B., Ringden O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells // Scand. J. Immunol. 2007. Vol. 65. P. 336-343.

44. Raffaghello L., Bianchi G., Bertolotto M. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche // Stem Cells. 2008. Vol. 26 (1). P. 151-162.

45. Roomans G.M. Tissue engineering and the use of stem/progenitor cells for airway epithelium // Eur. Cell Mater. 2010. Vol. 19. P. 284-299.

46. www.ClinicalTrials.gov

Контактная информация:

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

Коноплянников Анатолий Георгиевич – руководитель отделения
клеточной и экспериментальной лучевой терапии
Медицинского радиологического научного центра РАМН, проф., д.м.н.
Тел.: 8-4843-99-32-90, e-mail: konopl@obninsk.ru

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ СИНДРОМА WPW У БОЛЬНОЙ С АНОМАЛИЕЙ ЭБШТЕЙНА

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

ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА России

Приводится описание истории болезни 19-летней пациентки с аномалией Эбштейна и синдромом WPW, которой была проведена хирургическая коррекция нарушений ритма сердца путем радиочастотной абляции. 3-летнее наблюдение за больной подтвердило успех операции – отсутствие эпизодов аритмии.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, WPW-синдром, радиочастотная абляция

RADIOFREQUENCY ABLATION WPW SYNDROME IN PATIENT WITH EBSTEIN'S ANOMALY

Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Rybachenko M.S., Konev A.V.

The case history of 19-year old patient with Ebstein's anomaly and WPW syndrome, which was held surgical correction of cardiac arrhythmias by radiofrequency ablation is described. 3-year observation of patient confirmed the success of the operation – absence episodes of arrhythmia

Keywords: Ebstein's anomaly, WPW syndrome, radiofrequency ablation

Аномалия Эбштейна (АЭ) – врожденный порок сердца, характеризующийся дисплазией и перемещением одной или более створок трикуспидального клапана в полость правого желудочка (ПЖ) по направлению к верхушке [1]. Это приводит к формированию гемодинамической модели, в основе которой лежит недостаточность трехстворчатого клапана, а уменьшения объема ПЖ обуславливает дефицит легочного кровотока. Нередко АЭ сочетается с незаращением овального окна и сбросом крови справа налево, который носит компенсаторный характер. Трансторакальное эхокардиографическое исследование позволяет верифицировать диагноз АЭ и определить характер существующих гемодинамических изменений [1-3].

Измененная геометрия правых предсердия и желудочка может являться морфофункциональной основой нарушений ритма сердца у больных этой категории. Установлено, что в 30-35% случаев у пациентов с АЭ диагностируется синдром WPW. Характерной особенностью больных этой категории является тот факт, что добавочные атриовентрикулярные соединения (ДАВС) в большинстве случаев локализованы в правых отделах сердца, а у половины из этих

пациентов диагностируется наличие нескольких ДАВС [4, 5].

Аритмический синдром у таких больных является одним из неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания. Его лечение осуществляется с помощью назначения постоянной антиаритмической терапии (ААТ), проведении радиочастотной абляции (РЧА) или во время радикальной хирургической операции по устранению дефекта трикуспидального клапана [4-5].

Описание случая

Больная М., 19 лет, обратилась в нашу клинику с жалобами на периодически возникающие эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения, которые сопровождались общей слабостью, затрудненным дыханием. Всего отмечалось 2 подобных эпизода, продолжительностью до 30-40 мин, которые были эффективно купированы внутривенным введением 300 мг кордарона.

Из анамнеза известно, что диагноз АЭ установлен в возрасте 5 лет. Около 5 лет назад на ЭКГ впервые были верифицированы признаки предвозбуждения желудочков. Клиничес-

ких признаков пароксизмальной тахикардии в анамнезе до настоящего момента не было. Постоянную антиаритмическую терапию больная не получала. Из анамнеза удалось выяснить, что на протяжении 12 лет признаки сердечной недостаточности не нарастали и в настоящий момент остаются на уровне I функционального класса по NYHA. Постоянную ААТ больная не получала. Пациентка состоит на диспансерном учете у кардиохирургов. Операция по устранению врожденного порока сердца не проводилась.

При объективном обследовании выявляется легкий акроцианоз, пульсация вен шеи. Границы сердца не увеличены. При аускультации тоны сердца звучные, в IV точке аускультации выслушивается систолический шум, усиливающийся на вдохе. В легких дыхание везикулярное хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет.

Диагноз АЭ подтвержден при проведении трансторакальной эхокардиографии (рис. 1). Из апикальной четырехкамерной позиции визуализировалось смещение задней и септальной створок трикуспидального клапана к верхушке ПЖ на 2,5 см с образованием атриализованной части ПЖ, выраженная дилатация ПЖ ($6,3 \times 3,5$ см), асимметричная гипертрофия ПЖ. Диагностированы признаки объемной перегрузки ПЖ, трикуспидальная регургитация 2-3-й ст. Систолическое давление в легочной артерии в пределах нормы. Незначительная митральная регургитация 1-й ст., удлиненная заслонка нижней полой вены. Фракция изгнания – 75%, конечный диастолический размер ЛЖ – 3,3 см, конечный систолический размер



Рис. 1. ЭхоКГ больной М. (апикальная четырехкамерная позиция). На рисунке показана атриализованная часть ПЖ и смещение септальной створки ТК.

ЛЖ – 1,9 см, левое предсердие – 2,9 см, диаметр корня аорты – 2,9 см.

На ЭКГ (рис. 2А) во время синусового ритма отмечались признаки предвозбуждения желудочков (D-волна), свидетельствующие об антероградном проведении по правому задне-латеральному ДАВС. Интервал P-Q – 105 мс, длительность комплекса QRS – 128 мс [6].

Наличие тахиаритмического синдрома у пациентов с АЭ является одним из неблагоприятных факторов, определяющих прогноз течения заболевания. Было принято решение о проведении эндокардиального электрофизиологического исследования и РЧА ДАВС.

После подписания информированного согласия под местной анестезией (0,25% раствор новокаина, 30 мл) выполнена катетеризация по Сельдингеру правой общей бедренной вены, установлен интродьюсер 8 Fr, через который был введен абляционный квадрупольный электрод (DAIG) для проведения картирования.

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование:

Исходно – ритм синусовый, интервалы R-R – 780 мс, PQ – 105 мс, QT – 390 мс длительность комплекса QRS – 128 мс. При манипуляции электродами в правом предсердии возникали неустойчивые пароксизмы ортодромной СВТ с ЧСС 180 в минуту и длительностью комплекса QRS 100 мс.

Радиочастотная абляция:

На фоне синусового ритма и ортодромной тахикардии проводилось активационное картирование предсердной части ДАВС. Точка оптимального картирования определялась в задне-латеральных отделах правого предсердия, где последовательно было нанесено 6 РЧ-воздействий общей продолжительностью 15 минут, с установленными лимитами мощности и температуры 50 Вт и 55 °C соответственно.

Во время проведения 2-ой РЧ-аппликации отмечалась элиминация проведения по ДАВС (на ЭКГ: PR–146 мс QRS–92 мс) с последующим восстановлением признаков предвозбуждения. После достижения стабильного положения деструктирующего электрода в точке интереса и проведении РЧА возникла стойкая элиминация признаков предвозбуждения.

Контрольное эндокардиальное электрофизиологическое исследование:

Для проведения контрольного эндо-ЭФИ абляционный электрод был заменен на 20-по-

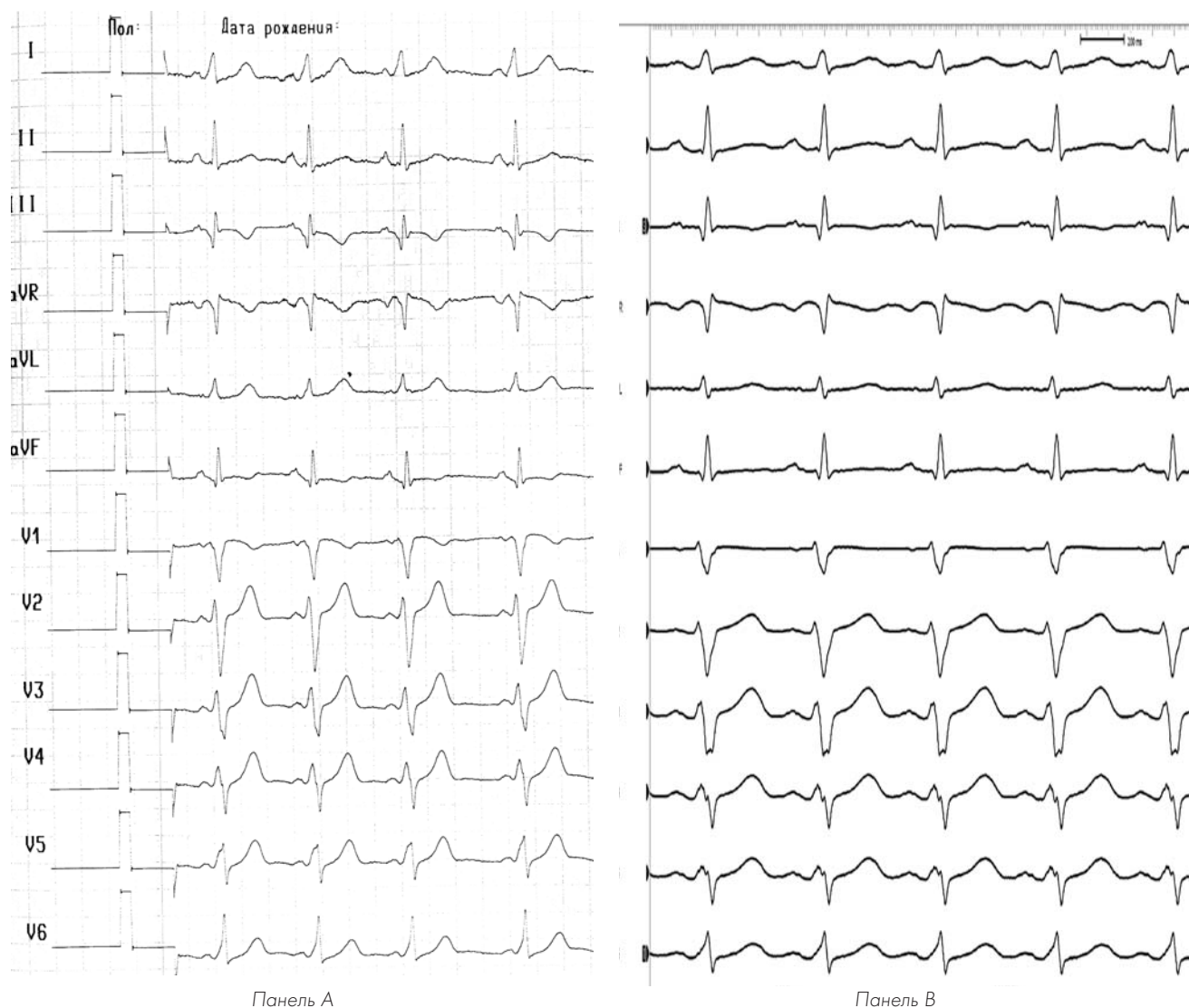


Рис. 2. 12 отведений ЭКГ на фоне синусового ритма до и после проведения РЧА.

Панель А: Антероградное проведение через правое заднелатеральное ДАВС. Интервал P-R = 105 мс, QRS = 128 мс

Панель Б: После эффективной РЧ-деструкции правого заднелатерального ДАВС. Отмечается появление зубца R в отведении V1 и зубца S в отведении aVL. Интервал P-R = 146 мс, QRS = 90 мс.

люсной управляемый (Medtronic, USA), дистальная пара которого была установлена в верхнесепталном отделе правого желудочка, а проксимальная пара регистрировала электрическую активность правого предсердия. При проведении асинхронной стимуляции с дистальной пары электрода верифицированы признаки вентрикулоатриальной диссоциации (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без особенностей. На фоне синусового ритма определялась стойкая элиминация антероградного проведения по ДАВС, эпизоды СВТ не рецидивировали. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 2-е сутки после проведения операции.

В последующем пациентка наблюдалась нами в течение 3 лет, аритмический синдром не рецидивировал, на поверхностной ЭКГ признаки предвозбуждения желудочков не определялись, симптомы сердечной недостаточности не прогрессировали.

Обсуждение

Злокачественный характер аритмического синдрома является одной из главных причин развития летальных исходов у пациентов с АЭ. Согласно существующим рекомендациям по ведению пациентов с врожденными пороками сердца АСС/АНА абсолютными показаниями к проведению оперативного хирургического лечения пациентов с АЭ являются: ХСН функ-

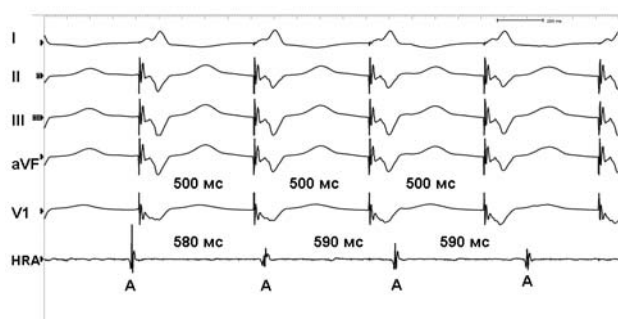


Рис. 3. Вентрикулоатриальная диссоциация. Сверху вниз представлены I, II, aVF, V1 ЭКГ-отведения и электрограмма, регистрируемая из области ушка правого предсердия (HRA). На фоне проведения электрокардиостимуляции правого желудочка с длиной цикла 500 мс отмечается отсутствие ретроградного проведения на предсердия (интервал А-А – 580-590 мс) как по структурам нормальной проводящей системы сердца, так и по ДАВС.

ционального класса по III-IV NYHA, наличие фибрилляции предсердий, насыщение кислородом капиллярной крови ниже 80%.

Трудность проведения РЧА у пациентов с АЭ обусловлена тем фактом, что рецидивы проведения по ДАВС у больных данной категории возникают в 25% случаев и требуют проведения повторных интервенционных вмешательств. Высокая частота рецидивов АВРТ у пациентов с АЭ объясняется измененной гео-

метрией правого предсердия, наличием множественных ДАВС, атипичным расположением АВ-соединения, что может затруднять проведение картирования ДАВС [5-7].

В представленном нами случае у молодой пациентки с АЭ в сочетании с манифестирующим синдромом WPW имеется высокий риск развития вторичной фибрилляции предсердий. Клинические данные, полученные в ходе обследования, позволили нам отнести ее к группе высокого риска развития внезапной сердечной смерти и подразумевали прогрессирование признаков сердечной недостаточности. При выборе тактики лечения данной больной мы предполагали, что проведение РЧА синдрома WPW позволит уменьшить вероятность развития фибрилляции предсердий и симптомов сердечной недостаточности. Трехлетний период клинического наблюдения за пациенткой подтвердил наши предположения.

Заключение

Радиочастотная катетерная абляция синдрома WPW у пациентов с аномалией Эбштейна является высокоэффективным и безопасным методом лечения аритмического синдрома у данной категории больных.

Литература

1. Anderson K.R., Zuberbuhler J.R., Anderson R.H., Becker A.E., Lie J.T. Morphologic spectrum of Ebstein's anomaly of the heart: a review // Mayo Clin Proc. 1979. Vol. 54. P. 174-180.
2. Vacca J.B., Bussman D.W., Mudd J.G. Ebstein's anomaly: complete review of 108 cases // Am. J. Cardiol. 1958. Vol. 2. P. 210-215.
3. Genton E., Blount S.G. Jr. The spectrum of Ebstein's anomaly // Am. Heart J. 1967. Vol. 63. P. 395-423.
4. Kastor J.A., Goldreyer B.N., Josephson M.E. et al. Electrophysiologic characteristics of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve // Circulation. 1975. Vol. 52. P. 987-995.
5. Cappato R., Schlüter M., Weiß C. et al. Radiofrequency current catheter ablation of accessory atrioventricular pathways in Ebstein's anomaly // Circulation. 1996. Vol. 94 (3). P. 376-383.
6. Jackman W.M., Wang X., Friday K.J. et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. P. 1605-1611.
7. Schlüter M., Geiger M., Siebels J., et al. Catheter ablation using radiofrequency current to cure symptomatic patients with tachyarrhythmias related to an accessory atrioventricular pathway. Circulation. 1991. Vol. 84 (4). P. 1644-1661.

Контактная информация:

ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России. Москва, Ореховый бульвар д. 28

Отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца. Тел.: (495) 395-06-78

Ардашев Андрей Вячеславович – зав. отделением, д.м.н., проф. E-mail: ardashev@yahoo.com

Желяков Евгений Геннадьевич – врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца, к.м.н.
Рыбаченко Максим Сергеевич – врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца, к.м.н.

Конев Алексей Васильевич – врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца, к.м.н.

СЛУЧАЙ ДВУСТОРОННЕГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ

А.В. Аверьянов¹, А.Л. Черняев², Лактионова Л.В.¹, Н.В. Носова¹,
Ю.В. Кемеж¹, Н.Ю. Уразовский¹

¹ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА России,

²ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Проведен клинический разбор истории болезни 54-летней пациентки, поступавшей с диагнозом двусторонняя пневмония. При обследовании, включавшем торакоскопическую биопсию легкого, выявлена одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний – криптогенная организуемая пневмония (КОП). В статье обсуждаются проблемы, с которыми сталкиваются клиницисты и диагносты в процессе ведения пациентов с КОП.

Ключевые слова: криптогенная организуемая пневмония, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией

CASE REPORT OF BILATERAL LUNGS INFILTRATES

Averjanov AV, Chernyaev AL, Laktionova LV, Nosova NV, Kemezh JV, Urazovsky NJ

Clinical analysis of the case report 54 years woman with the diagnosis a bilateral pneumonia is performed. At the inspection included thoracoscopic biopsy, one of forms idiopathic interstitial pneumonias – Cryptogenic organizing pneumonia (COP) is revealed. In the article problems with which clinical physicians and diagnosticians meet during conducting patients with COP are discussed.

Keywords: Cryptogenic organizing pneumonia, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia.

Проблема дифференциальной диагностики инфильтративных изменений ткани легких является одной из самых трудных в практике терапевта и пульмонолога. Традиционная триада наиболее частых причин легочных инфильтратов (рак, пневмония, туберкулез) на протяжении многих лет составляет классический дифференциальный ряд. Однако с приходом современных методов диагностики – компьютерной томографии, малоинвазивной торакальной хирургии мы все чаще стали встречаться с заболеваниями, которые ранее протекали под маской перечисленных выше либо вообще не диагностировались, являя нам лишь свой исход в виде распространенного, хотя и туманного термина «пневмосклероз». Особенные затруднения возникают тогда, когда речь идет о редкой болезни, с которой клиницист, рентгенолог или морфолог еще в своей практике не сталкивался. В таком случае даже получение полноценного гистологического материала не гарантирует от неверного диагноза. В данной статье мы хотим представить историю 54-летней пациентки с

двусторонним инфильтративным процессом в легких, когда содружество разных специалистов позволило в кратчайшие сроки поставить сложный диагноз и добиться эффективного результата лечения.

Больная поступила в отделение 08.07.2010 г. с жалобами на повышение температуры тела до субфебрильных цифр, одышку при умеренной физической нагрузке, боли в правом тазобедренном суставе.

Анамнез

Считает себя больной с 14 июня, когда после переохлаждения отметила озноб, повышение температуры до 38°C, лечилась симптоматическими средствами, 24.06.10 г. – выполнена рентгенография органов грудной клетки, диагностирована сегментарная пневмония в нижней доле справа, назначена антибактериальная терапия (цефтазидим 2,0 г/сут в/м, левофлоксацин 0,5 г/сут *per os*). Лечение продолжалось 10 дней, на этом фоне температура снизилась до субфебрильной. Кашля, выделения мокроты не наблю-

далось. 06.07.10 г. – при контрольном рентгенологическом исследовании выявлена отрицательная динамика с распространением инфильтрации на нижние отделы левого легкого.

За несколько месяцев до настоящего заболевания у пациентки появились боли в правом тазобедренном суставе, усиливающиеся при движении и в ночное время. Обследования по данному поводу не проходила.

Госпитализирована в пульмонологическое отделение КБ № 83 для уточнения диагноза и лечения.

Из перенесенных заболеваний отмечала генитальный герпес, хронический тонзиллит, аднексит, мастопатию.

Вредные привычки, аллергические реакции, профессиональные вредности в анамнезе отрицала. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Контакт с аэрополлютантами до начала заболевания не было.

Объективный статус

Состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 17 в мин. Перкуторный звук над легкими легочный. Аускультация легких: дыхание везикулярное, незвонкая крепитация в нижних отделах с обеих сторон, больше слева. АД 100/60 мм рт.ст. Аускультация сердца: тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 80 в мин. Язык влажный, не обложен. Живот безболезненный. Печень: 9×8×7 см, край ровный. Мочеполовая система: почки не пальпируются. Поясничная область при поколачивании безболезненная с обеих сторон. Сознание ясное. Память сохранена. Черепно-мозговая иннервация: в норме.

Данные лабораторных исследований

В клиническом анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 60 мм/ч.

СРБ – 37,4 мг/л. Прокальцитонин < 0,5 нг/мл.

Остальные показатели лабораторных исследований в пределах нормы.

В день поступления больной была проведена КТ органов грудной клетки.

На серии томограмм, выполненных в режиме мультиспиральной КТ, в S8-S10 с обеих сторон определяется неоднородное уплотнение легочной ткани за счет инфильтративных изменений, на фоне которых прослеживаются просветы бронхов. Широким основанием инфильтрация прилежит к костальной плевре, узким –

направлена к корню легкого (рис. 1). В остальных отделах обоих легких очаговые, инфильтративные, полостные изменения не выявлены. Легочный рисунок без особенностей. Корни легких не расширены, структурны. Просветы бронхов прослеживаются до субсегментарного уровня. Просвет трахеи не деформирован, свободен. Свободной жидкости в плевральных полостях, полости перикарда не обнаружено. Органы средостения, диафрагма расположены обычно. Внутригрудные, над- и подключичные, подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Сердце, крупные сосуды без особенностей. Костные структуры на исследованных уровнях без деструктивных изменений.

Клиническая версия

С учетом клинической картины, прогрессирования заболевания на фоне антибактериальной терапии у иммунокомпетентной пациентки, высокой плотности инфильтратов в легких было высказано сомнение в отношении бактериальной пневмонии. Более вероятным представлялось наличие интерстициального заболевания легких, инфильтративной формы саркоидоза легких или, с учетом суставного синдрома, дебюта легочного васкулита.

Необходимо отметить, что больная сразу дала согласие на проведение видеоторакоскопической биопсии легкого, что значительно облегчило диагностическую задачу.

До верификации диагноза назначено в/в введение кларитромицина 500 мг/сут.

09.07.2010 г. выполнена операция: видеоторакоскопия слева, биопсия нижней доли левого легкого.

Послеоперационный период – без осложнений. В течение суток дренирование левой плевральной полости с активной аспирацией. Дренаж удален 10.07.10 г. Раны грудной клетки чистые, без признаков воспаления.

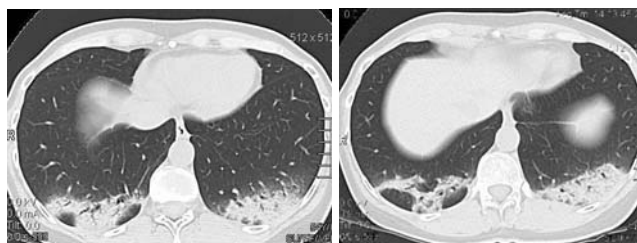


Рис 1. Рентгеновская компьютерная томография 08.07.10. Аксиальная проекция. В заднебазальных отделах легких в проекции S8-S10 определяется неоднородное уплотнение легочной ткани с визуализируемыми просветами бронхов, широко прилежащее к висцеральной плевре.

Патологоанатомическое заключение

Ткань легкого деформирована за счет врастания в полости альвеол и просветы части респираторных бронхиол 1-го порядка грануляционной ткани в виде полипов (рис. 2), в части

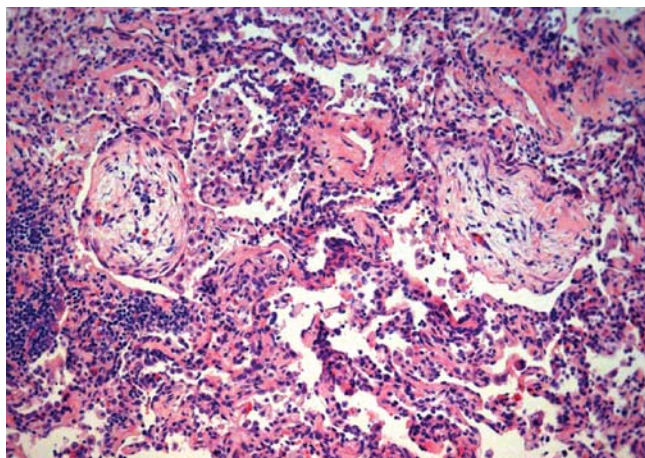


Рис. 2. Грануляционная ткань в просвете респираторной бронхиолы и альвеолярном ходе. Окраска гематоксилином и эозином. X 40

полостей альвеол – скопления макрофагов с примесью эозинофилов (рис. 3) и эритроцитов

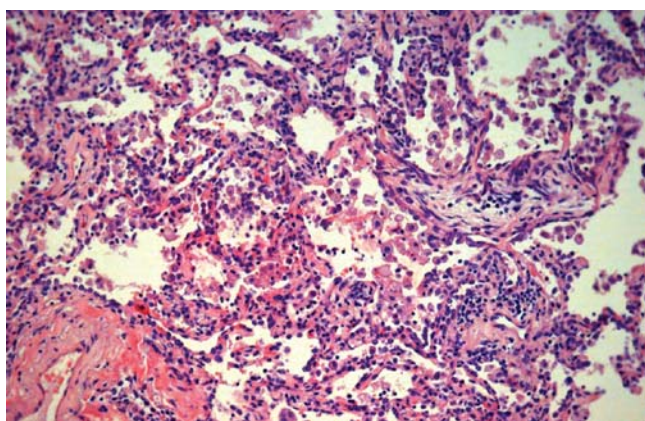


Рис. 3. Грануляционная ткань в альвеолярном ходе в сочетании с небольшим скоплением макрофагов, деформация ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. X100

с единичными эозинофилами, в других просветах альвеол – скопление фибрина с примесью эозинофилов и нейтрофилов, отдельные стенки альвеол несколько утолщена за счет небольшой лимфоцитарной инфильтрации и пролиферации альвеолоцитов 2-го типа. Фиброэластоз стенок мелких ветвей легочной артерии с сужением просветов (рис. 4).

Стенки отдельных мелких сосудов слабо инфильтрированы лимфоцитами и эозинофилами, пролиферация эндотелиальных клеток.

Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью эозинофилов (рис. 5).

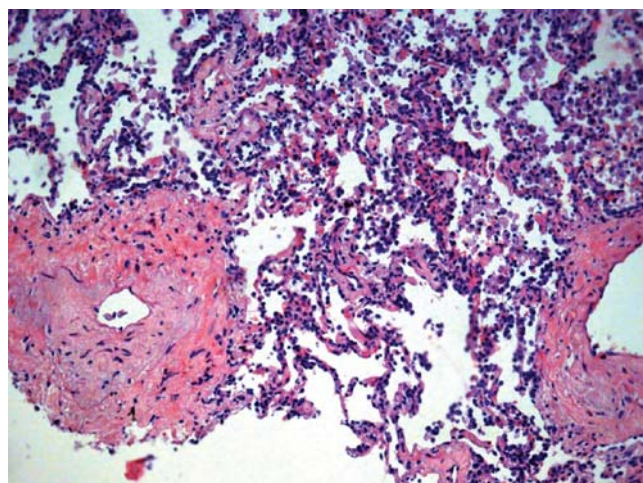


Рис. 4. Утолщение стенки мелкой ветви легочной артерии за счет фиброэластоза. Окраска гематоксилином и эозином. X 100

Заключение

Облитерирующий респираторный бронхиолит с организующейся пневмонией. Фиброэластоз стенок артериол с очаговым сужением просветов. Очаговый подострый васкулит мелких сосудов.

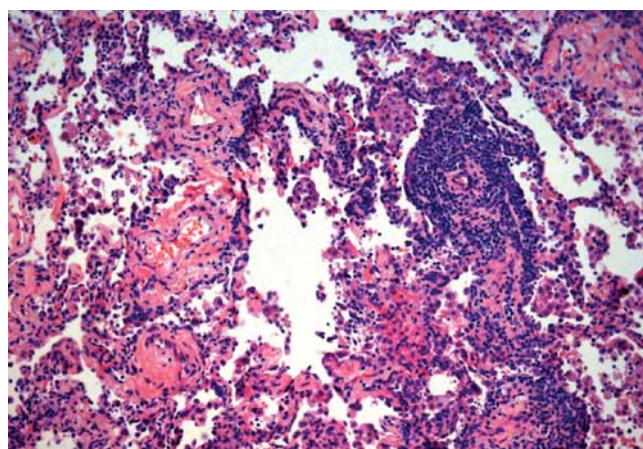


Рис. 5. Периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, небольшие скопления макрофагов в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. X100

В связи с выраженными сосудистыми изменениями было проведено иммунологическое обследование, позволившее исключить заболевания из группы диффузных болезней соединительной ткани и васкулиты.

Данные инструментальных исследований не выявили каких-либо изменений, имеющих отношение к легочной патологии

УЗИ почек, надпочечников, органов брюшной полости: УЗИ-патологии не выявлено.

УЗИ органов малого таза: УЗИ-признаки двустороннего хронического сальпингоофорита вне обострения.

УЗИ щитовидной железы: УЗ-признаки коллоидного включения в левой доле, мелкого узла в правой доле щитовидной железы.

УЗИ молочных желез с аксиллярными лимфоузлами: УЗ-признаки фиброзно-кистозной мастотатии, мелких кист обеих молочных желез.

КТ крупных суставов: двухсторонний коксартроз 1 ст.

По результатам обследования больной был поставлен диагноз: *криптогенная организующая пневмония (облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией)*.

К этому времени самочувствие больной несколько улучшилось – нормализовалась температура тела, исчезла одышка.

Начата терапия системными кортикостероидами (преднизолон 25 мг/сут).

Спустя 2 нед. от начала лечения наблюдалась дальнейшая положительная динамика: отсутствие жалоб, уменьшение СОЭ до 42 мм/ч, при контрольной КТ грудной клетки – уменьшение размеров и плотности инфильтратов в легких (рис. 6).

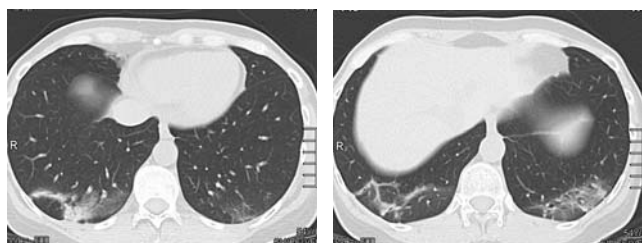


Рис 6. Рентгеновская компьютерная томография 29.07.10. Аксиальная проекция. Через 2 недели стероидной терапии выраженная положительная динамика в виде значительного уменьшения выраженности, размеров и интенсивности выявляемых ранее изменений.

Еще через 2 мес. инфильтрация в ткани легких уже не определялась (рис. 7), СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 4 мг/л.

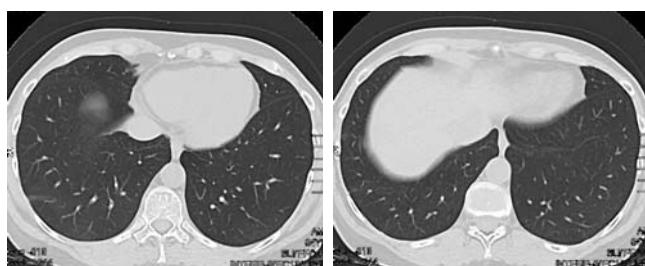


Рис 7. Рентгеновская компьютерная томография 08.10.10. Аксиальная проекция. Через 2 месяца полный регресс ранее выявляемых изменений.

Обсуждение

Криптогенная организующая пневмония – это клиническое понятие относится к категории интерстициальных заболеваний легких, одной из разновидностей идиопатических интерстициальных пневмоний. Морфологическим субстратом данной патологии является облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией (ОБОП), характеризующийся организацией экссудата и фибробластической реакцией в виде врастания грануляционной ткани в респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы [1].

Нужно заметить, что с патогистологической точки зрения ОБОП является неспецифическим воспалительно-пролиферативным ответом нижних дыхательных путей на различные экзогенные факторы и некоторые заболевания. Наиболее частыми причинами ОБОП являются инфекция, лекарственные препараты (кордарон, сульфаниламиды, метотрексат, антитела к фактору некроза опухоли- α), лучевая терапия, заболевания соединительной ткани, трансплантации костного мозга, легких, сердца. Если причина неочевидна, ОБОП называют криптогенной организующейся пневмонией (КОП). Таким образом, ОБОП является более широким понятием, чем КОП. В последние годы международные эксперты рекомендуют термин ОБОП употреблять для уточнения гистологической формы поражения ткани легких, а для клинического диагноза использовать этиологические термины (лекарственный пневмонит, лучевой пневмонит и т.д.) или КОП, если этиология неизвестна.

Клиническая картина КОП очень напоминает бактериальную пневмонию. Заболевание, как правило, имеет острое или подострое начало, сопровождающееся лихорадкой, непродуктивным кашлем, появлением мелкопузырчатых хрипов (до 70%) в зонах инфильтрации. Характерно развитие одышки с первых дней заболевания.

Рентгенологическая симптоматика имеет особенности:

1. Двусторонний процесс. Описаны солитарные инфильтраты КОП, однако в целом они встречаются довольно редко [2].
2. Субплевральная локализация.
3. Зоны консолидации высокой плотности, определяющиеся в режиме «Chest».
4. Одновременно с зонами консолидации присутствуют «лоскутные» участки «матово-

го» стекла (рис. 8) – важный симптом, описанный впервые G.R. Epler, имеющий место у 80% пациентов [3].

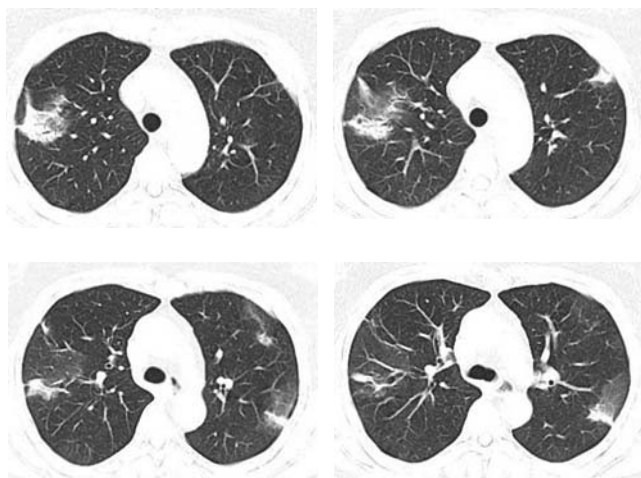


Рис. 8. Компьютерная томография органов грудной клетки при КОП. Аксиальная проекция.
а, б – субплеврально расположенные участки неоднородного уплотнения легочной ткани с четкими границами, с тракционно расширенными бронхами.
в-г – участки консолидации легочной ткани чередуются с участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

5. Зоны поражения могут менять свою локализацию и плотность, "мигрировать" с одного места на другое, если не проводится стероидная терапия (такой симптом характерен также для хронической эозинофильной пневмонии).

По статистике на КТ в 90% случаев определяются субплевральные и перибронхиальные уплотнения легочной ткани, чаще в нижних долях легких. У 60% больных имеются участки «матового стекла». Уменьшение степени выраженности "матового стекла" при динамическом наблюдении свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

При функциональной оценке легких в среднем у 72% пациентов находят рестриктивные нарушения и снижение диффузионной способности.

В целом, как видно, симптомы КОП недостаточно специфичны и могут наблюдаться у больных бактериальной пневмонией. Однако, в отличие от последней, КОП не отвечает на антибактериальную терапию, хотя и с определенными оговорками. Дело в том, что 14- и 15-членные макролиды, обладая противовоспалительными свойствами, могут подавлять патологический процесс при КОП. Описаны десятки случаев успешного лечения данного за-

болевания кларитромицином без применения кортикостероидов [4]. У нашей больной назначение кларитромицина на период диагностики также оказало позитивный клинический эффект.

Таким образом, поставить правильный диагноз на основании клинико-рентгенологической картины в начале заболевания бывает очень трудно, что объясняет обычный многомесячный анамнез заболевания под маской «затяжной пневмонии» с попытками лечения всеми возможными формами антибактериальных препаратов.

Для нас диагностический выбор в пользу торакоскопической биопсии легкого на 3-й нед. заболевания не был простым, тем более что антибактериальную терапию на предшествующем этапе нельзя было назвать эталонной. Цефтазидим, например, относится к группе антисинегнойных препаратов, и назначаться должен, главным образом, при нозокомиальных пневмониях. Доза левофлоксацина 500 мг/сут считается неадекватной при пневмококковых пневмониях. В современных клинических рекомендациях фигурирует доза не менее 750 мг/сут.

Тем не менее, такие особенности картины заболевания, как отсутствие кашля и мокроты, одышка, высокая плотность двусторонних участков консолидации на КТ склоняли нас в сторону вероятности небактериального поражения легких.

Гистологическая картина, позволив уточнить диагноз, поставила два вопроса, требующих объяснения:

- во-первых, значительные изменения в сосудах по типу васкулита, не характерные для КОП;

- во-вторых, существенное количество эозинофилов в зоне инфильтрации.

Можно предположить, что инфильтрация стенок мелких сосудов и микрогеморрагии могут являться следствием вирусного повреждения, которое послужило толчком к развитию заболевания. Периваскулярная и альвеолярная эозинофилия, также не свойственная КОП, по-видимому, была ответом на предшествующую антибактериальную терапию.

Лечение

Стандартом лечения КОП является назначение системных кортикостероидов – преднизолона в дозе 0,75-1,5 мг/кг в сутки на 1-3 мес.

с последующим снижением дозы вплоть до полной отмены в течение 4-6 мес [5]. Несмотря на обычно хороший ответ на стероидную терапию, у 30-50% пациентов после отмены гормональных препаратов наблюдается рецидив, протекающий в более легкой форме. 5-летняя выживаемость при данном заболевании составляет 90%. Предиктором плохого ответа на стероидную терапию, прогрессирования процесса и развития фиброза в зоне воспаления считается позднее начало терапии.

Мы позволили себе отступить от стандартной стартовой дозы преднизолона, уменьшив ее почти в 2 раза, и получили максимальный результат – полное исчезновение участков инфильтрации в ткани легких. Наш опыт свидетельствует о том, что в случае ранней диагностики при нетяжелом течении КОП дозы системных стероидов могут быть пересмотрены в сторону снижения.

Очень трудный вопрос, который должен поставить думающий врач, познакоившись с разбором данного клинического случая, – является ли так называемая карнифицирующая пневмония формой КОП (т.е. интерстициаль-

ной пневмонией) или это самостоятельный вариант осложнения неадекватно леченой бактериальной пневмонии?

Не претендуя на окончательные выводы, позволим себе высказать собственную позицию. На наш взгляд, речь идет об одном и том же процессе, тем более что гистологически данные варианты неразличимы. Нынешнее представление об идиопатических интерстициальных пневмониях как неуклонно прогрессирующих, приводящих к развитию дыхательной недостаточности, вероятно, в скором будущем будет пересмотрено. С широким распространением КТ грудной клетки мы стали видеть малые, локальные, «молчащие», формы поражения ткани легких, имеющие рентгенологические признаки интерстициального воспаления, подвергающиеся спонтанной регрессии или находящиеся в волнообразном состоянии. По-видимому, КОП является одним из вариантов реакции легких на инфекционный фактор и может протекать гетерогенно у разных пациентов – от полного разрешения до прогрессирующего течения и формирования фиброза.

Литература

1. Mason R.J., Murray J.F., Broaddus V.C., Nadel J.A. Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition, Elsevier inc., USA 2005. Vol. 1. P. 1299-1300.
2. Cordier J.F. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Clin. Chest Med. 1993. Vol. 14. P. 677-692.
3. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing

pneumonia: definition and clinical features // Chest. 1992. Vol. 102. P. 2-6.

4. Stover D.E., Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? // Chest. 2005. Vol. 128 (5). P. 3611-3617.

5. Cordier J.F. Cryptogenic organising pneumonia // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28 (2). P. 422-446.

Контактная информация:

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

Черняев Андрей Львович – зав. отделом морфологии НИИ пульмонологии ФМБА России, д.м.н., профессор
Тел.: (495) 465-53-84, e-mail: samary@mail.ru

Лактионова Людмила Валентиновна – зам. главного врача по лечебной работе КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.

Носова Нина Васильевна – врач пульмонолог пульмонологического отделения КБ № 83 ФМБА России

Кемеж Юлия Владимировна – врач рентгенолог рентгенологического отделения, к.м.н.

Уразовский Николай Юрьевич – зав. отделением торакальной хирургии КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ

Ю.М. Алексеева, В.И. Потиевская, Д.П. Лебедев, Э.В. Агагулян

ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России, Москва

Рассмотрен клинический случай развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у молодой женщины 30 лет с тромбозом вен нижних конечностей, принимавшей пероральные контрацептивы, которой было успешно проведено лечение с помощью инвазивных методов. Ангиографическое исследование позволило подтвердить диагноз ТЭЛА и выявить локализацию тромба.

Лечение включало тромболитическую терапию препаратом актилизе, которую проводили селективно, через катетер, установленный в легочную артерию. Было проведено не только консервативное, но и хирургическое лечение ТЭЛА, включавшее имплантацию кава-фильтра.

Применение инвазивных методов лечения, тромболитической и антикоагулянтной терапии позволили добиться стабилизации состояния пациентки и предотвратить развитие хронической правожелудочковой недостаточности.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, селективный тромболитизис, кава-фильтр

CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM WITH INVASIVE METHODS

Alekseeva Yu.M., Potievskaya V.I., Lebedev D.P., Agagulyan E.V.

This research is devoted to analyzing of the case of pulmonary embolism in a young woman with deep vein thrombosis taking oral contraceptives and successfully treated by surgical methods. Pulmonary angiography performed in patient L. allowed to confirm the diagnosis of

pulmonary embolism and reveal the localization of the thrombus. The treatment included selective thrombolysis by actilyse through catheter in the pulmonary artery. The treatment was not only non-invasive but included surgical intervention. Using of invasive methods, thrombolysis and anticoagulant medication allowed to stabilize the condition of the patient and prevent development of right ventricular failure.

Keywords: pulmonary embolism, selective trombolysis, cava-filter

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Около 0,1% всего населения Земли ежегодно умирают от ТЭЛА [1, 2].

В большинстве случаев источником ТЭЛА являются тромбы, занесенные из венозного бассейна большого круга, а именно, из глубоких вен нижних конечностей и малого таза. Наиболее опасными являются так называемые флотирующие тромбы, имеющие одну дистальную точку фиксации. Существует ряд врожденных и приобретенных факторов риска ТЭЛА, одним из которых является прием оральных контрацептивов и терапия эстрогенами [3].

В настоящей работе рассмотрен клиничес-

кий случай развития ТЭЛА у молодой женщины 30 лет с тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, которой было успешно проведено хирургическое лечение.

Больная Л. поступила в КБ № 83 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, кашель со слизистой мокротой. Заболела 2 дня назад, когда впервые заметила появление одышки при выходе из автобуса. Постепенно одышка нарастала, появился кашель со слизистой мокротой, сердцебиение, ощущение тяжести в грудной клетке. Из анамнеза известно, что страдает бесплодием, в течение 2 месяцев по назначению гинеколога принимала регулон.

При поступлении состояние средней тяжести. Положение в постели с приподнятым голов-

ным концом. Избыточного питания (рост 168 см, вес 90 кг). Кожные покровы обычной окраски, цианоза нет, периферические лимфоузлы не увеличены, отмечается отечность левой голени. Форма грудной клетки правильная. В легких дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений 22 в минуту. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 120 в 1 мин. АД 110/70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный, живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожной жировой клетчатки. Печень и селезенка не пальпируются. Со стороны мочевыделительной и нервной систем патологии нет. На ЭКГ – горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовая тахикардия.

В приемном отделении было обращено внимание на синусовую тахикардию, предварительные клинические диагнозы: вегетососудистая дистония по кардиальному типу, острый миокардит, обострение хронического бронхита. Однако врачом-кардиологом по клинической картине заболевания сразу была заподозрена ТЭЛА. Экстренно было выполнено обследование: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей, эхокардиография (ЭХОКГ), анализ крови на Д-димер.

По данным УЗДС вен нижних конечностей выявлен окклюзивный тромбоз латеральных и одной из медиальных суральных вен слева, где определялись гетерогенные тромботические массы без признаков реканализации.

Заключение ЭХОКГ: аорта не расширена, стенки не изменены. Створки аортального клапана не изменены. Камеры сердца не расширены (левое предсердие 35 мл, правое предсердие 36 мл). Митральная регургитация 0-1 степени. Трикуспидальная регургитация 2 степени. Легочная регургитация незначительная. Систolicкое давление в легочной артерии повышено до 36 мм рт. ст. Зон нарушений локальной сократимости не выявлено. Глобальная сократимость миокарда в норме, фракция выброса 64%. Нижняя полая вена не расширена – 1,7 см, коллабирует более 50%.

У пациентки также был получен положительный анализ на Д-димер.

Больная консультирована сосудистым хирургом. С учетом наличия у пациентки факторов риска ТЭЛА: ТГВ голени, регулярного приема гормональных препаратов, клинической симптоматики (немотивированная тахи-

кардия, одышка в покое, кашель) в сочетании с легочной гипертензией была экстренно выполнена ангиопульмонография.

При проведении ангиопульмонографии выявлен округлый внутрипросветный дефект контрастирования размерами 2,0×1,5 см верхнедолевой ветви правой легочной артерии – ангиографические признаки субмассивной ТЭЛА (см рис.).

Выполнена нижняя илеокаваграфия, обнаружен пристеночный дефект контрастирования в правой внутренней подвздошной вене, т.е. признаки тромбоза. Было решено выполнить имплантацию съемного кава-фильтра с последующим проведением селективного тромболизиса легочной артерии. В нижнюю полую вену имплантировали на уровне LII съемный кава-фильтр "Tulip" СООК.

Больную перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводили селективный тромболизис через катетер, установленный в правой легочной артерии, в суммарной дозе 50 мг актилизе с последующей антикоагулянтной терапией нефракционированным гепарином.

По данным рентгенографии грудной клетки патологических изменений выявлено не было. На КТ грудной клетки 20.08.10 справа в S10 определялось уплотнение легочной ткани неправильной треугольной формы, расположенное субплеврально и незначительное расширение ствола легочной артерии до 27 мм (норма



Рис. Ангиограмма правой главной ветви легочной артерии. Стрелка указывает на дефект наполнения.

26 мм). На КТ грудной клетки от 27.08.10 картина стала более характерной для ТЭЛА мелких ветвей правой легочной артерии: выявлен пристеночный тромб в бифуркации S6 с распространением преимущественно в субсегментарные бронхи с сужением просвета на 75%. В легочной ткани патологических изменений не выявлено.

После проведенной тромболитической, антикоагулянтной, антиагрегантной, противовоспалительной терапии состояние пациентки улучшилось, гемодинамика оставалась стабильной, одышка уменьшилась, и больная была переведена из отделения реанимации в отделение сосудистой хирургии. 07.09.2010 г. произведено удаление кава-фильтра. Состояние больной продолжало улучшаться, уменьшилась отечность левой голени. По данным ЭХОКГ от 31.08.2010 признаков легочной гипертензии не выявлено, систолическое давление в легочной артерии составило 17 мм рт. ст.

15.09.2010 г. больная была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение сосудистого хирурга и пульмонолога с рекомендациями продолжить антикоагулянтную терапию (варфарин в дозе 7,5 мг в сутки под контролем МНО 1 раз в 14 дней при оптимальных значениях МНО от 2,0 до 3,0).

Обсуждение

В настоящее время ТЭЛА и ТГВ рассматриваются как проявления одного заболевания – венозной тромбоэмболической болезни. Наиболее часто развитием ТЭЛА осложняется тромбоз в бассейне нижней полой вены, в том числе венах нижних конечностей, как у пациентки Л., у которой был выявлен тромбоз суральных вен слева. Л. также принимала оральные контрацептивы, что, как известно, повышает риск ТГВ в 4 раза [4]. Наличие генетически детерминированных тромбофилий значительно увеличивает риск ТГВ у женщин, использующих этот вид контрацепции (в 30 раз при выявлении лейденской аномалии). Лейденская мутация в гене фактора V заключается в замене аргинина на глутамин в локусе 506, что приводит к развитию резистентности к активированному протеину С. Учитывая молодой возраст пациентки и нарушения репродуктивной функции, не исключено наличие у нее врожденной патологии системы гемостаза. Больной Л. было рекомендовано генетическое обследование для уточнения наличия у нее первичных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Присутствие у пациентки клинической симптоматики (диспноэ, кашель, синусовая тахикардия) сразу заставило кардиолога заподозрить ТЭЛА. Легочная гипертензия, выявленная при ЭХОКГ, позволила с высокой вероятностью подтвердить этот диагноз. По литературным данным, легочная гипертензия развивается в острой стадии ТЭЛА примерно в 80% случаев. Чаще всего она спонтанно регрессирует параллельно с реканализацией сосудистого русла легких. У больных с подозрением на ТЭЛА по клиническим данным синдромокомплекса «отсутствия очаговых и инфильтративных изменений в легких по данным рентгенографии легких + легочная гипертензия» резко суживает диагностический поиск. После получения результатов ЭХОКГ и исключения заболеваний левых отделов сердца, которые могут являться причиной развития легочной гипертензии, вероятность диагноза ТЭЛА составляет 88,2%, а это уже сопоставимо с результатами применения вентилиционно-перфузионного сканирования легких (ВПСЛ), КТ грудной клетки с контрастированием сосудов и ангиопульмонографией [5]. Дифференциальный диагноз в этом случае следует проводить с ХОБЛ, интерстициальными заболеваниями легких, нарушениями дыхания во время сна, альвеолярной гиповентиляцией. В более редких случаях дифференциальный диагноз проводится с миелопролиферативными заболеваниями, сдавлением легочных сосудов, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, нетромботическими легочными эмболиями.

Тем не менее, «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА остается ангиопульмонография, чувствительность и специфичность которой приближаются к 100%. Больной Л. было проведено ангиографическое исследование, которое позволило подтвердить диагноз ТЭЛА и выявить локализацию тромба.

Инфузия гепаринов (низкомолекулярных или нефракционированного) с последующим переводом на варфарин абсолютно показана в острый период ТЭЛА. Результаты большинства клинических исследований указывают на определенные преимущества тромболитизиса в таких случаях, которые, однако, сопряжены с некоторым риском геморрагических осложнений [6]. При этом даже успешная тромболитическая терапия практически не уменьшает риск смерти, однако она может улучшить функцию правого желудочка [7]. Больной Л.

тромболитическая терапия актилизе проводилась селективно, через катетер, установленный в легочную артерию, что повышает эффективность данного вида лечения.

Варфарин на сегодняшний день остается препаратом выбора для профилактики рецидивов тромбозов и эмболий у больных, перенесших ТЭЛА, поэтому после выписки из клиники пациентке назначили прием варфарина на срок около 1 года с удержанием международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2-3 и после этого еще 6-12 мес. с удержанием МНО в пределах 1,5-2 [8].

Больной Л. было проведено не только консервативное лечение ТЭЛА, но и хирургическое лечение, включавшее имплантацию кава-фильтра. В настоящее время мнения о целесообразности установки кава-фильтров противоречивы [9]. По данным исследования PREPIC продемонстрирована долговременная профилактическая эффективность кава-фильтра в отношении развития ТЭЛА у больных ТГВ. Однако, поскольку имплантация кава-фильтра была связана с существенным риском рецидива ТГВ, развитием посттромботического синдрома

и отсутствием лучшей выживаемости, ее рутинное применение у больных с венозными тромбозами не рекомендуется. По мнению авторов, наибольшую пользу от кава-фильтра следует ожидать у пациентов с высоким риском смертельной ТЭЛА, например, когда заболевание манифестирует легочной эмболией или имеется идиопатический или связанный с онкологическим заболеванием ТГВ [10]. В случае с пациенткой Л. заболевание дебютировало развитием легочной эмболии и сочеталось с факторами риска тромбоза сосудов (прием оральных контрацептивов на фоне гормонального дисбаланса и, возможно, первичной патологии гемостаза). Таким образом, у больной имел место высокий риск рецидива ТЭЛА, что и явилось показанием к проведению экстренного хирургического вмешательства в сочетании с селективным тромболизисом.

Применение инвазивных методов лечения, тромболитической, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии позволили добиться стабилизации состояния больной и предотвратить развитие хронической правожелудочковой недостаточности.

Литература

1. Российский консенсус «Профилактика послеоперационных тромбоэмболических осложнений». М., 2000. 20 с.
2. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29 (18). P. 2276-2315.
3. Тромбоэмболия лёгочной артерии: руководство / Под редакцией С.Н.Терещенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 96 с.
4. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. МИА, 2005. 208 с.
5. Котельников М.В., Котельникова Н.Ю. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии // РМЖ. 2008. Т. 16, № 17. С. 1110-1116.
6. Михайлова Е. Тромбоэмболия на фоне нефротического синдрома // Medicine Review. 2008. Vol. 2 (02) P. 50-55.
7. Dong B., Jirong Y., Liu G. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 2. CD004437-CD004437.
8. Verhaeghe R., Agnelli G., Becattini C. et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. In: Pulmonary Vascular Pathology: A Clinical Update / Ed. by Demedts M., Delcroix M., Verhaeghe R., Verleden G. M. // J. Eur. Respiratory Soc. 2004. Vol. 9. Monogr. 27. Ch. 3. P. 25-32.
9. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (10). P. 1037-1052.
10. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study // Circulation. 2005. Vol. 112 (3). P. 416-422.

Контактная информация:

ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России, ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России. Москва, Ореховый бульвар д. 28

Алексеева Юлия Михайловна – зав. отделением кардиологии-2, к.м.н. Тел.: [495] 395-65-07

Потиевская Вера Исааковна – врач отделения реанимации, д.м.н. Тел.: [495] 395-64-22

Лебедев Дмитрий Петрович – врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения. Тел.: [495] 655-88-50

Агагулян Элеонора Вазгеновна – врач отделения кардиологии-2. Тел.: [495] 395-65-07

АНЕМИЯ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ КАК СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Р.С. Сайковский, А.А. Верхотин, Ю.А. Чигирина, Е.А. Антонова, В.Н. Лесняк

ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

Представлен краткий литературный обзор по проблеме анемии и поражения лёгких как системных проявлениях ревматоидного артрита (РА). При РА наиболее часто встречается анемия хронического заболевания, представлены механизмы ее развития. Дано описание вариантов поражения легких при РА. Приводится описание истории болезни пациента, страдающего РА, ведущими клиническими проявлениями которого были анемия и интерстициальная пневмония.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, интерстициальная пневмония

ANEMIA AND INTERSTITIAL PNEUMONIA AS SYSTEM MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: THE CASE REPORT

Sajkovsky R.S., Verhotin A.A., Chigirina Y.A., Antonova E.A., Lesnyak V.N.

The short literature review of the problem of anemia and lung lesions as a systemic manifestations of rheumatoid arthritis (RA) are presented. The anemia as a chronic disease occurs in RA patients most frequently, the mechanisms of its development are presented. The description of the variants of the lung lesions is performed. There is the description of the patient case report, has suffered from RA with such main clinical manifestations as anemia and interstitial pneumonia.

Keywords: rheumatoid arthritis, anemia, interstitial pneumonia

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов с нередким системным воспалительным поражением внутренних органов. Выраженность внесуставных проявлений заболевания (ревматоидные узелки, анемия, периферическая полинейропатия, поражение легких и плевры, сердца, почек, синдром Фелти и т.д.), как правило, невелика и не выходит на первое место в клинической картине. Однако в практике встречаются отдельные наблюдения, когда первостепенное место в проявлениях болезни занимают внесуставные поражения.

Анемия является наиболее распространенным системным проявлением РА, ее частота составляет от 30 до 70% [1, 2, 3]. В настоящее время считается доказанным, что при РА анемия в подавляющем числе случаев носит комбинированный характер – это так называемая анемия хронического воспаления (АХВ, син.: анемия хронического заболевания, цитокин-индуцированная анемия) и железодефицитная анемия (ЖДА). АХВ встречается при инфекци-

онных, ревматических болезнях и злокачественных новообразованиях. Она характеризуется постепенностью развития, упорством течения, зависимостью уровня гемоглобина (Hb) от остроты и тяжести течения основного заболевания, отсутствием эффекта от рутинной антианемической терапии, уменьшением или даже полным исчезновением при успешном лечении вызвавшего ее заболевания. Согласно современным представлениям, в основе развития АХВ у больных РА лежит иммуно-опосредованный механизм: вследствие активизации иммунного воспаления в большом количестве синтезируются провоспалительные цитокины: интерферон- γ (ИФ- γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, которые запускают основные механизмы АХВ [1-5]. Провоспалительные цитокины, в большей степени ИЛ-6, стимулируют выработку печенью пептида гепсидина, образование которого в настоящее время рассматривают как ведущий механизм развития АХВ. Гепсидин – железорегулирующий острофазовый белок,

снижает всасывание железа в кишечнике и препятствует обратному его выходу из макрофагов [4-8]. Кроме того, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют продукцию белка ферритина, ответственного за накопление запасов железа в организме и предотвращение его высоких концентраций в сыворотке крови. Таким образом, накопление ионов железа в макрофагах, высокий уровень ферритина – это основные механизмы ограничения доступности ионов железа для гемопоэза при АХВ [6, 7]. Второй важный механизм патогенеза АХВ – это снижение продукции эритропоэтина в почках под воздействием ФНО- α и ИФ- γ . Также установлено, что ФНО- α , ИФ- γ и ИЛ-1 напрямую блокируют дифференцировку и пролиферацию эритроидных клеток-предшественников [9-10].

Пожалуй, вторым по частоте внесуставным поражением при РА является поражение легких (ПЛ). Многие годы считалось, что ПЛ при РА возникает у 1-4% больных [11]. По мере появления новых методов исследования, в первую очередь, компьютерной томографии, было установлено, что истинная частота ПЛ при РА достигает 50% [12, 13], причем некоторые авторы указывают, что именно ПЛ является непосредственной причиной смерти у 10-20% пациентов [13, 14]. Выделяют следующие основные варианты ПЛ при РА: плеврит, хроническая интерстициальная пневмония (ХИП), ревматоидные узелки в легких, легочный васкулит [14]. Плеврит – наиболее частый вид ПЛ, его частота при РА достигает 50%. Подавляющее число случаев – это сухой бессимптомный плеврит, выявляющийся либо рентгенологически, либо посмертно. Экссудативный плеврит встречается очень редко, его выраженность коррелирует с активностью процесса. Наиболее клинически и прогностически значимое ПЛ при РА – это ХИП. Своевременное установление диагноза и адекватное лечение крайне важны, поскольку средняя продолжительность жизни при клинически выраженной ХИП составляет в среднем 3,5 года [14, 17]. В большинстве случаев ХИП при РА характеризуется латентным течением, однако у 3-5% пациентов приводит к тяжелой дыхательной недостаточности и является непосредственной причиной летального исхода. Патоморфологическим субстратом этой патологии является утолщение и фиброз альвеолярных перегородок с нарушением альвеолярно-капиллярной диффузии. Прогрессирование этих изменений ведет к нарастающей одышке и

снижению газообмена в легких. Для оценки выраженности ХИП наряду с рентгенологическими методами, включая компьютерную томографию (КТ) легких, используют исследование функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), жидкости бронхоальвеолярного лаважа [13-16, 18, 20, 21]. Основным методом лечения ХИП являются глюкокортикостероиды (ГКС), иногда дополнительно назначают иммуносупрессивные препараты (циклофосфан, азатиоприн, циклоспорин А) [13, 21].

Ревматоидные узелки в легких, как правило, не вызывают симптомов и обнаруживаются при плановом рентгенологическом исследовании, чаще у мужчин с высокоактивным РА и наличием подкожных узелков в характерных местах (область локтевых суставов и т.п.). При использовании КТ частота выявления ревматоидных узелков значительно увеличивается. Имеются даже сообщения о выявлении узелков в легких до появления развернутой клинической картины РА [13, 19]. Наличие ревматоидных узелков в легких, во-первых, свидетельствует о более тяжелом течении РА, а во-вторых, в некоторых случаях требуется проведение дифференциального диагноза с первичными или метастатическими онкологическими заболеваниями легких, осложнениями некоторых инфекционных заболеваний. Выявление ревматоидных узелков в легких не требует какого-либо дополнительного лечения.

Легочный васкулит при РА при гистологическом исследовании выявляется часто, в 30-50% случаев [20], однако протекает обычно бессимптомно. В очень редких случаях развивается легочная гипертензия, проявляющаяся одышкой и другими признаками правожелудочковой недостаточности [21]. Для установления диагноза необходимо проведение КТ легких, ЭХО-КГ с измерением артериального давления в легочной артерии, а в некоторых случаях, и биопсии легкого. Лечение включает: ГКС, цитостатики, вазодилататоры.

Ниже приводится описание клинического случая, при котором имеет место как поражение легкого, так и тяжелая анемия. Выраженность собственно суставного синдрома была незначительной, в то время как тяжесть поражения легких и анемии выходили на первый план в клинической картине заболевания. Одновременное сочетание анемии и тяжелого поражения легких при маловыраженном суставном синдроме у

больных РА в литературе нам не встречалось.

Больной Р., 32 лет, находился на лечении с 09.12. 2009 г. по 27.01.2010 г. Болен с 2004 г., когда впервые стал отмечать периодические подъемы температуры тела по вечерам до субфебрильных цифр, боли и припухание лучезапястных, голеностопных, локтевых, голеностопных суставов, проксимальных межфаланговых суставов кистей, утреннюю скованность в течение 2-3 ч, нарастающую одышку при незначительной физической нагрузке. Постепенно развились изменения пальцев кистей по типу «барабанных палочек», а при рентгенологическом исследовании выявлены признаки интерстициального заболевания легких. Постоянно наблюдался у фтизиатра, предполагался диагноз фиброзирующего альвеолита. В 2009 г. присоединилась прогрессирующая анемия с максимальным снижением уровня гемоглобина до 4,2 г/дл. Госпитализирован в гематологическое отделение. Проводились трепанобиопсия, стернальная пункция. Значимых изменений со стороны костного мозга не выявлено. Развитие анемии расценено как вторичное явление на фоне неизвестного системного заболевания. При КТ органов грудной клетки выявлены диссеминированные изменения, для верификации которых проведена видеоторакоскопия с биопсией легкого и лимфоузла средостения. Морфологически верифицировать заболевание не удалось. Для дальнейшего обследования больной переведен в хирургическое отделение клинической больницы № 83. Проведена торакотомия с биопсией ткани легкого и лимфоузла. По результатам гистологии (исследование проводилось в лаборатории патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России) выявлен интерстициальный фиброз ткани легкого с образованием микросот, наличием очагов кальциноза (телец Шаумана) и гигантских многоядерных клеток. Внутривнепочечное кровоизлияние, признаки артериальной легочной гипертензии не исключает наличие системного заболевания соединительной ткани (ревматоидного артрита) с поражением легких.

Учитывая жалобы на боли и периодическое припухание коленных, лучезапястных суставов, а также лабораторные данные (ревматоидный фактор 458,6, высокий уровень АЦЦП) был предположен диагноз РА, и пациент для дальнейшего обследования переведен в ревматологическое отделение КБ № 83. При поступлении предъявлял жалобы на субфебрильную

температуру, непостоянные боли в лучезапястных, коленных суставах, сердцебиение, быструю утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Бледность кожи и слизистых оболочек. Утолщены концевые фаланги пальцев кистей по типу «барабанных палочек». Сглаженность контуров лучезапястных суставов. Симптом сжатия кистей положительный. Ограничения объема движений в суставах нет. Перкуторно над легкими легочный звук, укорочение в нижних отделах. Аускультативно везикулярное дыхание, легкая крепитация в заднебазальных отделах. Число дыханий – 20 в 1 мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Пульс – 80 ударов в 1 мин. АД – 120/70 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.

Клинический анализ крови: Hb – 5,6 г/дл, Л – $3,5 \times 10^6$ /л, Эр – $1,89 \times 10^{12}$ /л, Нт – 16,9%, тромбоциты – 264×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 56,0%, эозинофилы – 0, базофилы – 0, лимфоциты – 0%, моноциты – 8%, СОЭ – 67 мм/ч. Показатели среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците находились в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий белок – 73 г/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 78 ммоль/л, билирубин общий – 8,2 ммоль/л, АЛТ – 64 Ед/л, АСТ – 38 Ед/л, амилаза – 17 Ед/л, щелочная фосфатаза – 191 Ед/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, сывороточное железо – 25,0 ммоль/л, ферритин – 865 мкг/л (30-300), насыщение трансферрина железом – 147% (20,0-50,0), уровень трансферрина – 1,7 г/л (2,0-3,6). Ревматоидный фактор – 458,6 МЕ/мл, СРБ – 4,3. АНА (антиядерные антитела)-профиль – все показатели отрицательные.

Коагулограмма: АЧТВ – 31 с, протромбиновое время – 15 с, протромбиновая активность по Квику – 81%, МНО – 1,1 Ед, фибриноген – 2,5 г/л, РФМК – 4,0 мг%, XIIa-зависимый фибринолиз – 60 мин. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов – 79%, активность XIII фактора (фибриназы) – 67 с. Заключение: имеется подавление фибринолиза.

Миелограмма: реактивный костный мозг.

Эзофагогастродуоденоскопия. Дуоденогастральный рефлюкс. Косвенные признаки анемии (бледность слизистых оболочек).

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: размеры печени и селезенки в пределах нормы.

УЗИ щитовидной железы, предстательной железы, почек – без значимой патологии.

Диффузионное исследование легких. Снижение диффузионной способности легких до тяжелой степени (TLCOSB – 28,5%), снижение удельной диффузии, обусловленные изменением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны и развитием альвеолярно-капиллярного блока (КСО – 40,8%).

ЭХО-КГ: изменений клапанного аппарата не выявлено. Признаков легочной гипертензии нет. Зон нарушения локальной сократимости нет. Фракция выброса 66%.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: околоуставный остеопороз, эрозия в головке 4-й плюсневой кости.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (рис. 1, 2), у пациента имелись признаки, характерные для текущего интерстициального поражения легких.

Результаты полученного обследования позволили поставить больному следующий диагноз: ревматоидный артрит с системными проявлениями, серопозитивный (по РФ и АЦЦП) полиартрит, анемия тяжелой степени, хроническая интерстициальная пневмония, функциональная недостаточность суставов 1-й степени. Анемию у данного пациента мы можем рассматривать как анемию хронического заболевания, что подтверждается высоким уровнем ферритина. Поражение легких по данным КТ, гистологического исследования результатов биопсии, изменениями диффузионной способности легких соответствуют диагнозу ХИП. Таким образом, тяжесть состояния заболевания в данном случае обусловлена выраженностью анемии и дыхательной недостаточности при маловыраженном поражении суставов.

В связи с наличием анемии тяжелой степени

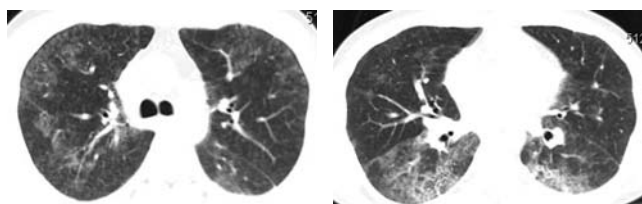


рис. 1, 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Срез на уровне бифуркации трахеи. Определяются обширные зоны изменения прозрачности по типу «матового стекла», на фоне которых регистрируются достаточно выраженные ретикулярные изменения преимущественно в виде утолщения внутривидольных перегородок.

(максимальное снижение уровня гемоглобина достигало 4,2 г/дл) больному проводили повторные гемотрансфузии, общее число которых достигло 12. После проведенного обследования, установления диагноза РА и трактовки анемии и интерстициальной пневмонии как системных проявлений РА было начато лечение ГКС. Назначен метипред 48 мг (12 таблеток) в сутки. Через 4-5 дней после начала приема началось постепенное нарастание уровня гемоглобина до 10,6 г/дл, число ретикулоцитов увеличилось до 220-250%. СОЭ нормализовалось. Улучшилась переносимость физических нагрузок. Через 10 дней начато постепенное снижение дозы метипреда 36 мг (9 таблеток). Больной выписан на амбулаторное лечение. Лабораторное обследование по месту жительства: Hb – 13,6 г/дл, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо не исследовалось. Повторная госпитализация в ревматологическое отделение 02.07.2010 г. по 09.07.2010 г. для обследования. Жалоб на одышку, сердцебиение, боли в суставах не предъявляет. Изменений со стороны суставов нет. Пальпация суставов безболезненная, ограничения объема движений нет.

Результаты обследования. Клинический анализ крови: лейкоциты – $9,2 \times 10^6/л$, эритроциты – $4,83 \times 10^{12}/л$, Hb – 15,4 г/дл, гематокрит – 43,9%, нейтрофилы – 52,9%, эозинофилы – 3,2%, базофилы – 0,4%, лимфоциты – 34,2%, моноциты – 9,3%, СОЭ – 14 мм/ч. С-реактивный белок – 0,70 мг/л, ревматоидный фактор – 247,9 МЕ/мл, АЦЦП – 248,6 ед/мл.

Диффузионное исследование легких. Диффузионная способность легких улучшилась до средней степени тяжести (TLCOSB увеличилась до 52,4%), снижена удельной диффузия вследствие изменения свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, однако КСО вырос – 64,4%.

При контрольной КТ органов грудной клетки (рис. 3, 4), выполненной 06.07.2010 г. после проведенного курса лечения, отмечена значительная положительная динамика.

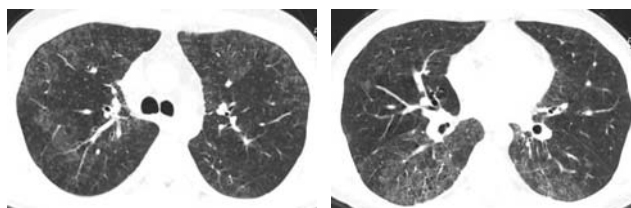


рис. 3, 4. Компьютерная томография органов грудной клетки. Отмечается уменьшение площади и интенсивности зон «матового стекла», а также выраженности интерстициального компонента.

Таким образом, лечение глюкокортикостероидами привело к устранению анемии и существенному уменьшению выраженности хронической интерстициальной пневмонии, что подтверждено как данными КТ, так и исследо-

ванием диффузионной способности легких. Особенностью данного случая является малая выраженность поражения суставов, чем объясняются сложности своевременной постановки основного диагноза.

Литература

1. Мазуров В.И., Лиля А.М. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой // Мед. акад. журн. 2001. № 1. С. 58-65.
2. Муравьев Ю.В., Галушко Е.А. Особенности анемии при ревматоидном артрите // Тер. архив. 2002. № 1. С. 77-79.
3. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, No 10. P. 1011-1023.
4. Корякова Н.В., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. Особенности диагностики и течения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом // Научно-практич. ревматология. 2009. № 6. С. 26-31.
5. Davis D., Charles P.J., Potter A. et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade // Br. J. Rheumatol. 1997. Vol. 36, No 9. P. 950-956.
6. Olivares M., Walter T., Cook J.D. et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 72, No 5. P. 1191-1195.
7. Walters G.O., Miller F.M., Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects // J. Clin. Pathol. 1973. Vol. 26, No 10. P. 770-772.
8. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических болезней // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 3. С. 32-37.
9. Suominen P., Miettinen T., Rajamäki A., Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia // Arthritis Rheum. 2000. Vol. 43, No 5. P. 1016-1020.
10. Wolfe F., Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2006. Vol. 33, No 8. P. 1516-1522.
11. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М.: Медицина, 1980. 208 с.
12. Suzuki A., Ohosone Y., Obana M. et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1994. Vol. 21, No 1. P. 33-36.
13. Thurlbeck W.M., Miller L.L., Muller N.L., Rosenow E.C. Diffuse diseases of the lung. Philadelphia. 1991. 243 p.
14. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом // Научно-практич. ревматология. 2003. № 1. С. 52-56.
15. Schöthel H. Beispiele pulmonaler Veränderungen von Patienten mit Kollagenosen // Pneumologie. 1990. Vol. 44, Suppl 1. P. 426-428.
16. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests // Thorax. 2001. Vol. 56, No 8. P. 622-627.
17. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis // Chest. 1988. Vol. 93, No 1. P. 114-118.
18. Илькович М.М. Клиника и лечение органов дыхания. СПб, 1992. С. 96-102.
19. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004. 640 с.
20. Dawson J.K., Goodson N.G., Graham D.R., Lynch M.P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients // Rheumatology (Oxford). 2000. Vol. 39, No 12. P. 1320-1325.
21. Young I.D., Ford S.E., Ford P.M. The association of pulmonary hypertension with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1989. Vol. 16, No 9. P. 1266-1269.

Контактная информация:

ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России. Москва, Ореховый бульвар, 28.
Сайковский Роман Станиславович – заведующий ревматологическим отделением, к.м.н.
Тел.: (495) 395-64-07, e-mail: rheumacenter@yandex.ru
Верхотин Артём Александрович, врач-ревматолог ревматологического отделения.
Чигирин Юлиа Анатольевна, врач-ревматолог ревматологического отделения.
Антонова Екатерина Александровна, врач-ревматолог ревматологического отделения.
Лесняк Виктор Николаевич – заведующий рентгенологическим отделением, к.м.н.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У 52-ЛЕТНЕЙ БОЛЬНОЙ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В.Н. Буйнов, А.Г. Рудов, В.В. Антипин, В.А. Паламарчук, Р.С. Усов, В.В. Чалкин

*Филиал ФГУЗ СКЦ ФМБА России Клиническая больница № 42,
Зеленогорск, Красноярский край*

Представлен анализ истории болезни 52-летней пациентки, перенесшей тяжелую форму гриппа H1N1, сопровождавшегося острым респираторным дистресс-синдромом, находившейся на длительной искусственной вентиляции легких. Приводится собственная позиция авторов в отношении профилактики резистентности внутрибольничных возбудителей, даны практические рекомендации по ведению пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

Ключевые слова: грипп H1N1, ОРДС, респираторная поддержка.

INTENSIVE THERAPY OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA IN 52 YEAR WOMAN: THE CASE REPORT

Bujnov VN, Rudov AG, Antipin VV, Palamarchuk VA, Usov RS, Chalkin VV

The analysis of the case report 52 years patients who have suffered the heavy form of flu H1N1, accompanied by the acute respiratory distress-syndrome, was on long lung ventilation is presented. Own author's position concerning preventive of hospital infections resistance is resulted Practical recommendations on manage patients with acute respiratory failure are given.

Keywords: H1N1influenza, ARDS, respiratory support.

Противоречивые и тревожные сообщения о результатах лечения тяжелых вирусно-бактериальных поражений легких в период эпидемии гриппа в Сибирском регионе побудили нас еще раз проанализировать сегодняшнее состояние этой проблемы, оценить лечебно-диагностические возможности службы реанимации и интенсивной терапии в нашем лечебном учреждении и представить один из клинических примеров.

В отделение анестезиологии-реанимации КБ № 42 из городской больницы района госпитализирована больная Г., 52 лет, с клиникой прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне тяжелой пневмонии. Доставлена из эпидемического очага гриппа А H1N1, где несколько дней назад имел место летальный исход от гриппозной пневмонии. 28.11.2009 г. по месту жительства обратилась к терапевту после подъема температуры до 39°C с ознобом и ма-

лопродуктивным надсадным кашлем с примесью крови. Через сутки на фоне фебрильной лихорадки и быстро нарастающей одышки пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом внебольничной двусторонней пневмонии, а 01.12.2009 г. переведена в отделение анестезиологии-реанимации с диагнозом внебольничной двухсторонней пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Сопутствующие заболевания: анемия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз с постоянной заместительной терапией L-тироксина. Больная получала традиционную терапию (в том числе арбидол, комбинацию цефтриаксон 2 г/сут + ципрофлоксацин 800 мг/сут). В связи с ухудшением состояния 02.12.2009 г. переведена в отделение анестезиологии-реанимации КБ № 42 ФМБА.

При рентгенографии в условиях ИВЛ выявлена интенсивная инфильтрация легочной тка-

ни во всех отделах легких с небольшой зоной сохранившейся пневматизации в верхних зонах, корни не визуализируются. Сердце расширено в поперечнике (рис. 1).



Рис. 1. Двусторонняя инфильтрация лёгочной ткани.

При госпитализации обращали внимание: положение ортопноэ, кашель с кровянистой скудной мокротой, одышка до 40 в 1 мин, гипоксемия – PaO_2 до 48 мм рт. ст. и десатурацией до 82%, гипертермия до $39^\circ C$, высокий уровень ЦВД (190 мм вод. ст.). На фоне непрерывающейся интенсивной терапии по стандарту лечения ОРДС и пневмогенного сепсиса с целью оценки кровообращения в малом круге в условиях ИВЛ проведена ЭхоКГ с доплерографией и цветным картированием. Нарушений региональной сократимости левого желудочка не выявлено, фракция выброса до 52%. Признаков легочной гипертензии не выявлено, измерить давление в легочной артерии по техническим причинам не удалось. ИВЛ – респиратором "SERVO-s" по давлению (PCV). PiP до 39 мм вод. ст., инспираторный поток до 80 л/мин, $PEEP$ 20 мм вод. ст., I/E от 1:3,2 до 1,8:1, f от 28 до 42 в 1 мин, FiO_2 0,8-0,9 (рис. 2).

Для оптимизации условий по синхрониза-

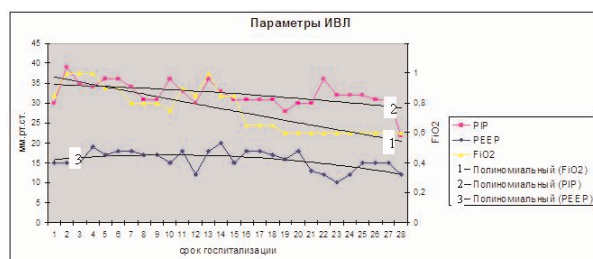


Рис. 2. Параметры ИВЛ.

ции с респиратором и полноценной антиноцептивной защиты в период адаптации к респиратору использован феназепам и наркотический анальгетик промедол. Обращала внимание высокая кислородная зависимость больной, потребовавшая использования «жестких» режимов ИВЛ и высокой фракции кислорода. Ранняя кинетическая и диуретическая терапия дополняли стандарт по поддержанию газообмена на приемлемом уровне. При неэффективности лечения и подтверждении клинически значимого «отека-набухания легочного интерстиция» предполагалось проведение изолированной ультрафильтрации.

Альвеолярно-артериальная разница составляла 571 мм рт. ст. Респираторный индекс – 47 мм рт. ст. Анализ газов крови из артерии и капилляра: PO_2 в пределах 45-48 мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемой смеси до 85% (рис. 3). Оценка тяжести поражения легких по Мунгау – более 3 баллов. Лейкоцитарный индекс интоксикации составил 14 ед. Воспалительная реакция в структуре вирусно-бактериальной пневмонии расценена как проявление госпитального пневмогенного сепсиса. Характер и тяжесть паренхиматозного поражения соответствовал ОРДС 3-4 ст. с сомнительным прогнозом. В процессе лечения одновременно с мониторингом потенциальных бактериальных возбудителей получен положительный результат ПЦР на свиной грипп (H1N1). При проведении лечебно-диагностических бронхоскопий в остром периоде обращал внимание сохраняющийся геморрагический характер бронхиального отделяемого. За весь период интенсивной терапии в условиях ИВЛ через трахеостому эндобронхит не вышел за рамки средней тяжести и протекал без обструктивных явлений с умеренным количеством секрета геморрагического и слизисто-гнойного характера. Мониторинг флоры при повторных исследованиях бронхоальвеолярного лаважа не выявил значимых бактериальных и грибковых возбудителей.



Рис. 3. Газовый состав капиллярной крови.

В программе антибактериальной терапии «стартово» использованы карбапенемы (с учетом предшествующей и клинически неэффективной терапии на этапе районной больницы). Коррекция антибактериальных препаратов за весь период лечения была минимальной. Это достигнуто более чем 30-летним опытом мониторинга госпитальной флоры нашего отделения с жесткой политикой в антибактериальной терапии, позволяющей сохранять «работающие» антибиотики. Сталкиваясь с госпитальной инфекцией, «клонированной в стенах отделения за многие годы», и осознавая неизбежность смены микробного пейзажа, убедились, что этот процесс не является неуправляемым. Знание клинически значимой госпитальной флоры отделения и в этот раз позволило избежать ошибок при выборе антибиотика. Продолжительность антибактериальной терапии определялась общеизвестными клиническими критериями и динамикой инфильтрации в легочной ткани.

Противовирусная терапия: озелтамивир 300 мг/сут первые 7 дней и по 150 мг/сут в течение трех суток.

Антибактериальную терапию проводили в следующей хронологической последовательности: меропенем 3 г/сут + ванкомицин 2 г/сут 2 нед. Далее до купирования инфекционно-воспалительного процесса и инфильтрации в легких: цефепим 2 г/сут + ципрофлоксацин 600 мг/сут, сульперазон 4 г/сут + амикацин 1 г/сут. Противогрибковая терапия: дифлюкан 100 мг/сут. Иммунозамещение и коррекция (иммуновенин, пентаглобин, руфок) – в течение недели. Наиболее сложной и стратегически важной была борьба с критической гипоксемией. Важную роль в замещении дыхательной функции сыграли возможности современного аппарата ИВЛ, а также уровень подготовки персонала по разделу респираторной поддержки и уходу за больными, нуждающимися в интенсивной терапии в разные периоды болезни.

Учитывая тяжесть поражения легких, придерживались протокола щадящей ИВЛ с вынужденными периодическими отклонениями в сторону «жестких» режимов. Имеется в виду не только предельно безопасное пиковое и среднее альвеолярное давление, но и учет других физико-химических факторов, поддерживающих или даже вызывающих неспецифический воспалительный процесс. Отчетливо представляя постулат, что «высокие концентрации кислоро-

да – такое же лекарство, как и яд», избежать возможной оксидативной травмы нам, по-видимому, не удалось. Альтернативы поддержания оксигенации и газообмена на этапе острейшего легочного процесса у нас не было. Отделение не располагает возможностями экстракорпоральной мембранной оксигенации и использования оксида азота. Инфузионная программа на всем протяжении лечебного процесса была минимальной и строго контролируемой.

При тяжелой гипоксемии с причинно-следственной связью с ОРДС 3-4 ст. возникает вопрос: «Возможно ли обеспечить адекватный газообмен в рамках параметров безопасной ИВЛ?»

К сожалению, нам не удалось справиться с критической гипоксемией без использования высокой фракции кислорода на протяжении 6 сут, несмотря на коррекцию режимов и параметров ИВЛ (рис. 4).

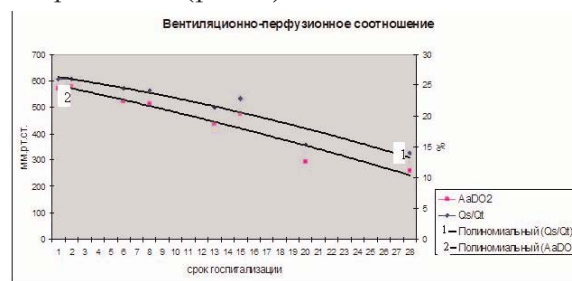


Рис. 4. Вентиляционно-перфузионное соотношение.

На всех этапах ИВЛ и последующего ступенчатого режима отлучения и реабилитации больная находилась в сознании, что позволило в более ранние сроки перейти от зондового на обычный путь приема адекватного лечебного питания. Период отлучения и реабилитации оказался более сложным, продолжительным, с длительно сохраняющимися участками консолидации легочной ткани (рис. 5).



Рис. 5. Массивная консолидация ткани легких

По мере купирования инфильтрации в легких на этапе отлучения от респиратора достаточно долго сохранялась физическая и психологическая зависимость от кислорода и респиратора. Результаты последующего контрольного обследования подтвердили клинический диагноз формирующегося пневмофиброза, что потребовало специальной реабилитационной терапии. Общая продолжительность респираторной поддержки составила 56 дней. Имея определенный опыт использования гелий-кислородных смесей при некоторых заболеваниях легких, мы в процессе длительной ИВЛ у данной больной, к сожалению, по ряду причин применить его не смогли.

Далее в течение 18 дней больная проходила курс реабилитации в пульмонологическом центре Краевой клинической больницы № 1. На момент написания данной статьи от начала заболевания прошло более 4 мес. с клинически положительными результатами на фоне продолжающейся реабилитации. В течение первых 2 нед. после выписки сохранялась психологическая и физическая зависимость от кислорода. В дальнейшем кислородная зависимость была преодолена, при сохранении умеренной одышки пациентка стала «мобильна» в пределах дома и поездок по городу. На КТ грудной клетки выявлено формирование интерстициального фиброза в зонах предшествующего поражения ткани легких (рис. 6).

Наш опыт ведения пациентов с ОРДС, включая представленный случай, позволяет сделать следующие практические рекомендации:

1. Ограничить «объем сопроводительных и традиционных» инфузий.
2. Использовать седацию только при лечебно-диагностических бронхоскопиях (ухудшение газообмена).
3. Своевременно использовать методику рекрутмента (P_iP до 45 мм вод. ст. при РЕЕР до 20 мм вод. ст. в течение 20-35 с) при малейшем подозрении на ателектазирование и ухудшении газообмена без видимых причин.
4. Проводить динамическую оценку сознания и ощущаемого больным дыхательного комфорта в условиях ИВЛ как клинического показателя ее состоятельности (частота смены параметров ИВЛ в первые дни достигала 10-15 раз в сутки).
5. Соблюдать жесткую политику микробного мониторинга и антибактериальной терапии.
6. Педантизм в уходе и кормлении.

Учитывая серьезные финансовые затраты при проведении интенсивной терапии у больных с подобной патологией, необходимость поддержания должного уровня интеллектуального и технологического потенциала в отделениях реанимации и интенсивной терапии, целесообразно подобные объемы лечения финансировать дополнительно к средствам обязательного медицинского страхования.

Контактная информация:

Филиал ФГУЗ СКЦ ФМБА России КБ № 42, г. Зеленогорск Красноярского края.
Рудов Анатолий Григорьевич – врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории.
Отделение анестезиологии-реанимации. Тел.: 8-391-693-58-85. E-mail: busik03@list.ru

Буйнов Владимир Николаевич – заведующий отделением анестезиологии-реанимации.
Тел.: 8-391-694-80-36. E-mail: busik03@list.ru

Антипин Владимир Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8-391-693-33-71. E-mail: busik03@list.ru

Паламарчук Вадим Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8-391-693-58-85. E-mail: busik03@list.ru

Усов Роман Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог.
Тел.: 8-391-693-58-85. E-mail: busik03@list.ru

Чалкин Василий Васильевич – врач анестезиолог-реаниматолог,
отделение анестезиологии-реанимации.
Тел.: 8-391-693-33-71. E-mail: busik03@list.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЛАЙФФЕРОН», ЛИОФИЛИЗАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ, 9 000 000 МЕ С УЧАСТИЕМ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Н.Н. Рындюк¹, З.И. Гинько¹, Р.П. Алейников¹, И.В. Василевич¹, В.И. Кузубов¹,
С.В. Усова², О.Н. Мухина², М.Г. Шарыпова², С.И. Таргонский²

¹ФГУЗ Медико-санитарная часть № 163 ФМБА России,

²ЗАО «Вектор-Медика», р.п. Кольцово, Новосибирская область

В статье представлены результаты клинических испытаний нового препарата, содержащего интерферон – Лайфферон в дозе 9000000 МЕ для внутримышечного применения с привлечением здоровых добровольцев.

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивалась на основании наблюдения за состоянием добровольцев и клиническо-лабораторного обследования в течение 30 суток после введения препарата.

В результате испытания было установлено, что Лайфферон в дозе 9 000 000 МЕ является переносимым и безопасным.

Итогом исследований явилась разработка инструкции по применению новой дозировки препарата.

Ключевые слова: Лайфферон, клинические испытания, безопасность, переносимость

CLINICAL TRYALS OF TOLERABILITY AND SAFETY OF LYOPHILIC «LAYFFERON», 9 000 000 IU FOR INTRAMUSCULAR SOLUTION WITH PARTICIPATION OF HEALTHY VOLUNTEERS

Ryndyuk N.N., Ginko Z.I., Aleynikov R.P., Vasilevich I.V., Kuzubov V.I.,
Usova S.V., Muhina O.N., Sharypova M.G., Targonskiy S.I.

In the article results of clinical tryal of the new drug containing interferon – Layfferon, 9000000 IU intramuscular solution in healthy volunteers are presented.

Safety and tolerability of the new dosage of Layfferon was estimated on the basis of supervision over a condition of volunteers, clinical and laboratory inspection within 30 day after introduction of a preparation.

As a result of test it has been established, that Layfferone a doze 9 000 000 IUt is safe and tolerated. Study results have allowed to create the instruction on application for new dosage of the drug.

Keywords: Layfferon, clinical trials, the safety, tolerability

В настоящее время в практике здравоохранения для лечения многих тяжелых вирусных заболеваний, широкого спектра онкологических болезней, для профилактики гриппа и ОРЗ широко используют препараты интерферонов (ИФ). ИФ влияют на многие реакции инфекционного и противоопухолевого имму-

нитета. Несмотря на многочисленность и неоднородность семейства естественных ИФ, основное внимание исследователей-онкологов было сосредоточено на ИФ-α в связи с их уникальными биологическими свойствами.

Клинически подтвержденная активность рекомбинантных ИФ-α в режиме монотерапии

отмечена при раке почки, волосато-клеточном лейкозе, саркоме Капоши, хроническом миелолейкозе, В- и Т-клеточных лимфомах, множественной миеломе, меланоме кожи (МК). Все это привело к тому, что сегодня рекомбинантные ИФ-α официально зарегистрированы как противоопухолевые агенты более чем в 40 странах.

Используя новейшие достижения науки в области создания лекарственных средств, ЗАО «Вектор-Медика» постоянно ведет работу над усовершенствованием технологии производства. Одним из направлений научного поиска на современном этапе является совершенствование компонентного состава, результатом которого стало создание нового препарата, содержащего интерферон, – Лайфферона. В состав Лайфферона взамен сывороточного альбумина введены вспомогательные вещества: реополиглюкин, сорбит, мочевины, каждое из которых в сухой форме лекарственных средств для парентерального применения выполняет определенную функцию по стабилизации в процессе изготовления, хранения и применения в виде инъекционных растворов.

В 2010 г. на базе Федерального государственного учреждения здравоохранения МСЧ № 163 ФМБА России закончены клинические испытания по оценке переносимости и безопасности препарата «Лайфферон», лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (9 000 000 МЕ). В испытаниях приняли участие 12 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 35 лет. Активный период наблюдения одного участника составил 30 дней. Группа испытуемых формировалась в соответствии с требованиями протокола клинических испытаний, утвержденного этическим комитетом и Национальным органом контроля ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора. В результате исследования были подтверждены безопасность и удовлетворительная переносимость препарата. Итогом исследований явилась разработка инструкции по применению новой дозировки препарата, направленная на утверждение Главному государственному санитарному врачу Г.Г. Онищенко.

Материалы и методы исследований

Контингент здоровых добровольцев.

В исследовании в качестве добровольцев приняли участие практически здоровые лица мужского пола (12 человек) в возрасте от 18 до 35 лет.

Исследование открытое, проводилось в одной группе. Контролем служило исходное состояние испытуемых.

Клинические материалы. Для оценки эффективности и безопасности препарата после введения брали клинические материалы (кровь, моча) для последующих общеклинических и биохимических исследований.

Методика включения добровольцев в исследование. С целью формирования группы добровольцев у всех лиц, изъявивших желание участвовать в клиническом исследовании, брали кровь из вены для определения наличия или отсутствия маркеров гепатитов В, С, антител к ВИЧ. Далее включение кандидатов в добровольцы проводили с учетом следующих медицинских противопоказаний:

- известная гиперчувствительность к интерферону и другим компонентам препарата (реополиглюкин, мочевины, сорбит);
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- существующие в настоящем или прошлом психические заболевания;
- настоящая алкогольная или наркотическая зависимость;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- наличие тяжелых соматических заболеваний (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной системы, печени, почек);
- инфицирование вирусами гепатитов В, С;
- наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, туберкулеза.

У всех испытуемых было проведено фоновое лабораторно-инструментальное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Окончательное решение о допуске добровольцев к участию в исследовании принималось после анализа результатов всех проведенных исследований. Испытуемые не имели служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследований и (или) заинтересованных в его результатах. Лица, допущенные к участию в исследовании, были проинформированы врачом-исследователем о цели и условиях, о ходе и пользе исследования, конфиденциальности, возможном риске для испытуемого и условиях страхования, после чего добровольцы подписали «Информированное согласие» на участие в исследовании. В исследовании принимали участие только лица мужского пола.

Порядок использования препарата

ЛАЙФФЕРОН, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 9 000 000 МЕ.

Международное непатентованное название: интерферон альфа 2b

В процессе исследования новой дозировки препарата «Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ» использована следующая схема приема препарата: по 9 млн МЕ через день, три инъекции.

Непосредственно перед применением содержимое ампул растворяли в 1 мл воды для инъекций до полного растворения.

Методы оценки переносимости и безопасности препарата

С целью оценки переносимости и безопасности новой дозировки препарата «Лайфферон» каждый доброволец (согласно Протоколу исследования) был осмотрен врачами-исследователями и подвергся комплексному клиническому и лабораторно-инструментальному исследованию.

Активный период наблюдения одного пациента составил 30 дней. Исследование включало скрининговый визит («Скрининг»), помещение в стационар накануне приема препарата («Визит 1»), «Визит 2» – первое введение препарата; «Визит 3» – через 24 ч после первого введения препарата, «Визит 4» – второе введение препарата, «Визит 5» – через 24 ч после второго введения препарата; «Визит 6» – третье введение препарата, «Визит 7» – через 24 ч после третьего введения препарата; «Визит 8» – через 10 дней после первого введения препарата; «Визит 9» – на 20-й день после первого введения препарата и «Визит 10» – на 30-й день после первого введения препарата. Таким образом, добровольцы посещали клинику 11 раз.

Для оценки безопасности проводили общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Учитывали следующие показатели:

- общий анализ крови – количество эритроцитов, содержание гемоглобина, количество лейкоцитов, форменных элементов крови, СОЭ;

- биохимический анализ крови – общий белок, общий билирубин, холестерин, глюкоза, мочевины, креатинин, активность аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), ПТИ;

- общий анализ мочи – удельный вес, белок, сахар, эритроциты, лейкоциты, микроскопия;

- данные электрокардиографического исследования (при наличии показаний).

При оценке переносимости препарата все побочные реакции, имеющие место в ходе клинических исследований, регистрировали в Индивидуальной регистрационной карте испытуемого. Наличие побочной реакции определяли как какое-либо неблагоприятное изменение исходных (до введения препарата «Лайфферон») показателей здоровья добровольца: общие проявления – головная боль, подъем температуры, тошнота, рвота, нарушения стула, появление высыпаний, отеки) и местные реакции на введение препарата – гиперемия, зуд, отек места введения.

Методы статистической обработки результатов исследований. Оценку результатов клинико-лабораторного обследования испытуемых проводили по отношению к фоновым значениям показателей. Статистическую обработку результатов осуществляли общепринятыми методами.

Результаты исследований**Оценка переносимости и безопасности препарата "Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ"**

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивали на основании наблюдения за состоянием добровольцев и клинико-лабораторного обследования в течение 30 сут после введения препарата.

Основной комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований выполнен специалистами ФГУЗ МСЧ № 163 в период наблюдения испытуемых в стационаре в течение первых 7 дней после трехкратного введения (с интервалом 1 день), а также при последующем амбулаторном посещении клиники.

Переносимость новой дозировки препарата Лайфферон оценивали на основании изучения частоты и выраженности местных и общих реакций. Наиболее характерным симптомокомплексом, регистрируемым у добровольцев после применения препарата Лайфферон 9 млн МЕ, являлось развитие гриппоподобного синдрома, что согласуется с данными по исследованию различных препаратов интерферона. Он проявляется развитием лихорадки, ознобом, недомоганием, слабостью, головной болью, миалгиями, артралгиями, тошнотой, плохим аппетитом и может развиваться после первых доз препарата (табл.).

Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности температурной реакции

Границы температурной реакции, t°С	Количество человек		
	после 1-го введения	после 2-го введения	после 3-го введения
36,0-37,0	-	1	7
37,1-37,5	-	1	3
37,6-38,0	-	9	2
38,1-38,5	7	1	-
38,6-39,0	2	-	-
39,1-39,5	1	-	-
39,6-39,9	2	-	-
Общее количество пациентов с гипертермией	12	11	5

Данные таблицы свидетельствуют, что первое введение препарата вызвало лихорадку у всех испытуемых группы. Температура поднималась до фебрильных значений и достигала максимума за 5-8 ч (в среднем $5,8 \pm 0,3$ ч).

Максимальная температурная реакция выше 39°С зарегистрирована у 3 испытуемых, у остальных наблюдалась фебрильная реакция (38,1-39,0°С). Для снижения лихорадки 9 добровольцам назначен парацетамол, 1 пациенту с температурой 39,4°С введена литическая смесь (анальгин+димедрол), у 3 добровольцев температура снизилась без дополнительного назначения жаропонижающих средств.

Максимальный период нормализации температуры составил 11 ч (у 1 добровольца), минимальный – 4 ч (у 2 испытуемых). В среднем период нормализации температуры у испытуемых составил $6,3 \pm 0,6$ ч. Помимо подъема температуры у добровольцев регистрировали умеренную головную боль в 3 случаях (25%), заложенность носа – в 6 (50%), легкую артралгию и миалгию у 1 человека (8,3%), озноб у 3 человек (25%), недомогание – у 1 (8,3%). Указанные симптомы возникали на фоне повышенной температуры, были преходящими и полностью нормализовались в течение суток после первого введения препарата.

При повторных инъекциях Лайфферона регистрировали более легкое течение гриппопод-

добного симптома. Температурную реакцию на вторую инъекцию препарата наблюдали у 11 (91,6%) добровольцев, у 1 (8,4%) испытуемого температура не поднималась, но он отмечал легкую головную боль.

Подъем температуры до фебрильных значений 38,3°С наблюдали у 1 (8,4%) испытуемого, период нормализации температуры у него составил 2 ч.

Субфебрильную температуру регистрировали у 10 (83,3%) добровольцев максимальный период нормализации температуры составил 7 ч (у 1 испытуемого), минимальный период – 1 ч. В среднем период нормализации температуры после второго введения препарата Лайфферон составил $3,6 \pm 0,6$ ч.

На фоне повышения температуры общее самочувствие испытуемых не нарушалось, других гриппоподобных симптомов (озноба, миалгий, артралгий, слабости, тошноты) не зарегистрировано.

Таким образом, установлено, что второе введение препарата Лайфферон легче переносится здоровыми добровольцами, температурная реакция меньше выражена, чем после первого введения, быстрее нормализуется, общее самочувствие страдает мало.

Анализ состояния испытуемых после третьей инъекции препарата Лайфферон показал, что подъем температуры регистрировался у 5

(41,7%) добровольцев, во всех случаях температурная реакция была субфебрильной. Максимальный период нормализации температуры составил 5 ч (у 1 добровольца), в среднем субфебрилитет сохранялся на протяжении $2,8 \pm 0,5$ ч. Общее самочувствие не нарушалось у 3 (25%) человек. У 2 (16,6%) добровольцев на фоне нормальной температуры отмечали умеренную головную боль, легкую миалгию (см табл.).

Местных реакций после введения препарата не отмечено ни в одном случае.

Безопасность новой дозировки препарата Лайфферон оценивали как на основании клинического обследования здоровых добровольцев, так и проведения лабораторно-инструментальных исследований.

Кроме развития гриппоподобного синдрома, одним из характерных побочных явлений при интерферонотерапии являются изменения показателей периферической крови в виде лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, лимфоцитоза, реже – анемии.

При исследовании показателей общего анализа крови к 5-му визиту (через 24 ч после второго введения препарата) у 6 (50%) добровольцев было выявлено незначительное уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов до 42, 43, 45, 44, 37 и 32% по сравнению с исходным уровнем соответственно. Одновременно происходило увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов в среднем в 2,6 раза по сравнению со скрининговым исследованием - с $1,41 \pm 0,66$ до $3,66 \pm 1,77\%$, при этом ни у одного из добровольцев показатели не выходили за верхние пределы нормальных значений.

К 7-му визиту (через 24 ч после третьего введения препарата) пониженное количество сегментоядерных нейтрофилов до 29 и 39% сохранялось у 2 (16,6%) человек и вновь возникло еще у 4 (33,3%) добровольцев – до 40, 38, 28, 39%. Количество палочкоядерных нейтрофилов выросло в 3,7 раза – до $5,25 \pm 3,51\%$ по сравнению со скрининговым исследованием ($1,41 \pm 0,66\%$) и в 1,5 раза – по сравнению с исследованиями при 5-м визите ($3,66 \pm 1,77\%$).

При последующих визитах (визиты 8, 9, 10 - через 10, 20 и 30 дней после первого введения препарата соответственно) у всех добровольцев наблюдалось постепенное повышение количества сегментоядерных нейтрофилов и небольшое снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов. На 8-м визите нейтропения до 36 и 34% сохранялась у 2 (16,6%) человек, на

9-м визите – до 41 и 45% также у 2 (16,6%) испытуемых. К 10-му визиту у 100% пациентов содержание нейтрофилов находилось в пределах нормальных значений.

На 5-м визите (после второго введения препарата) у 3 (25%) человек отмечали незначительный лимфоцитоз – до 42, 43 и 51%. К 7-му визиту у всех троих показатели количества лимфоцитов нормализовались, а у 5 (41,7%) других добровольцев повысились до 45, 46, 46, 47 и 52%. Через 10 дней после первого введения препарата (4 дня после последнего введения) лимфоцитоз до 52 и 50% сохранялся только у 2 (16,6%) из этих добровольцев, через 20 дней количество лимфоцитов у них находилось в пределах нормы. На 9-м визите лимфоцитоз до 46% был зарегистрирован только у 1 (8,3%) человека, до этого не имеющего отклонений в показателях общего анализа крови. На последнем 10-м визите повышения содержания лимфоцитов не отмечено ни у одного добровольца.

При анализе содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, общего количества лейкоцитов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, а также СОЭ и цветного показателя выявлено, что на протяжении всего исследования их величины находились в пределах физиологической нормы и имели незначительные колебания.

Исследование в динамике биохимического анализа крови (общий билирубин, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, АСТ, АЛТ, ПТИ, С-реактивный белок) показало, что данные результаты находились в пределах физиологических норм и существенно не отклонялись от фоновых значений.

При оценке показателей общего анализа мочи не выявлено отклонений от нормальных значений удельного веса, не обнаружено белка, сахара на всем протяжении исследования.

Электрокардиографическое исследование также не выявило изменений в процессе клинического исследования.

Заключение

Результаты клинического обследования добровольцев и проведенные лабораторно-инструментальные исследования свидетельствовали об отсутствии значительных отклонений показателей функций различных органов и систем после введения новой дозировки препарата Лайфферон в сравнении с фоновыми значениями. Все наблюдаемые реакции явля-

лись характерными для всех интерферонсодержащих препаратов при парентеральном введении и носили преходящий характер.

Наиболее сильно проявлялся гриппоподобный синдром после первого введения препарата. Температура тела поднималась до фебрильных значений, при этом общее самочувствие страдало незначительно. Нормализация температуры и исчезновение жалоб достигалось приемом жаропонижающих препаратов (парацетамол при температуре тела выше 38°C) в течение 10-12 часов с момента введения препарата. После второго введения фебрилитет наблюдался только у 1 добровольца, у 10 человек была субфебрильная температура, у 1 не было температурной реакции. Прием жаропонижающих средств не потребовался ни одному из испытуемых. После третьего введения у 5 добровольцев отмечался незначительный субфебрилитет, у 7 – температура тела находилась в пределах физиологической нормы.

Со стороны гематологической картины после второго и третьего введения наблюдался незначительный лимфоцитоз у 9 человек и нейтропения у 6 человек. К 30-му дню наблюдения все показатели вернулись в пределы физиологической нормы.

Тромбоцитопении, характерной для введения интерферонсодержащих препаратов, не было отмечено ни у одного добровольца. Не наблюдалось также снижения общего количества лейкоцитов и эритроцитов.

Со стороны других исследуемых показателей (общий билирубин, общий белок, глюкоза, мочеви́на, креатинин, холестерин, АСТ, АЛТ,

ПТИ, С-реактивный белок, общий анализ мочи, данные ЭКГ) отклонений от нормальных физиологических значений не наблюдалось.

Местных реакций на введение препарата не отмечалось ни в одном случае.

Выводы

1. Установлено, что препарат Лайфферон, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 9 000 000 МЕ, безопасен при применении. Общие реакции на применение препарата носили преходящий характер, местных реакций на введение не наблюдалось.

2. При применении препарата Лайфферон, 9 000 000 МЕ, возможно возникновение реакций, характерных для всех интерферонсодержащих препаратов. Наиболее выражено проявляется гриппоподобный синдром с повышением температуры тела и незначительным ухудшением общего самочувствия после первого введения, после повторных введений интенсивность его значительно снижается, в некоторых случаях гриппоподобный синдром не проявляется. При необходимости эффективно купируется жаропонижающими средствами.

3. При повторных введениях могут возникать изменения в гематологической картине (нейтропения, лимфоцитоз), которые носят преходящий характер, и после окончания применения препарата показатели возвращаются к физиологической норме. Для оценки состояния кроветворной системы при использовании препарата Лайфферон, 9 000 000 МЕ, необходимо контролировать общий анализ крови каждые 2 нед.

Контактная информация:

Рындюк Наталья Николаевна – зам. начальника ФГУЗ МСЧ №163 ФМБА России по медицинской части.
Тел.: 8-383-336-71-03, e-mail: health70@mail.ru

Стационар особо опасных инфекций. Тел.: 8-383-336-70-50, e-mail: msch163@fmbamail.ru

Алейников Роман Павлович – заведующий стационара особо опасных инфекций

Гинько Зоя Ивановна – врач-инфекционист

Василевич Илья Владимирович – врач анестезиолог реаниматолог стационара особо опасных инфекций

Кузубов Владимир Иванович – начальник ФГУЗ МСЧ №163 ФМБА России.

Тел.: 8-383-336-72-01, e-mail: msch163@fmbamail.ru

Усова Светлана Владимировна – зам. генерального директора по качеству ЗАО "Вектор-Медика", к.м.н.

Тел.: 8-383-363-32-96, доб.139, 8-913-734-68-48, e-mail: cvu@farm.vector.nsc.ru

Мухина Ольга Николаевна – менеджер по качеству ЗАО "Вектор-Медика".

Тел.: 8-383 363-32-96, доб.254, mucina@farm.vector.nsc.ru

Шарыпова Марьяна Григорьевна – менеджер по качеству ЗАО "Вектор-Медика", sharypova@farm.vector.nsc.ru

Тел.: 8-383 363-32-96 доб.149

Таргонский Сергей Николаевич – первый зам. директора, к.физ.-мат.н., Тел.: 8-383-363-32-96, e-mail: office@farm.vector.nsc.ru

РОЛЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (По материалам наблюдения ФГУЗ МСЧ-41 ФМБА РОССИИ)

И.Г. Медведева, В.Л. Фалалеев

ФГУЗ Медико-санитарная часть № 41 ФМБА России,
г. Глазов, Удмуртская Республика

Проанализирована заболеваемость сердечно-сосудистой патологией у прикрепленного работающего населения. 85 пациентам были выполнены оперативные вмешательства по восстановлению коронарного кровотока. В результате в течение первого года наблюдения трудоспособность была восстановлена у 90% пациентов. Среди выживших больных, перенесших инфаркт миокарда, получавших только консервативное лечение к труду вернулись 79% пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда

THE ROLE OF MYOCARDIUM REVASCULARIZATION IN PREVENTION OF ACUTE CORONARY SYNDROME COMPLICATIONS

Medvedeva IG, Falaleev VL

The analysis of cardiovascular pathology at the attached working population is performed. To 85 patients operative interventions on restoration of a coronary blood flow have been made. As a result within the first year of supervision work capacity has been restored at 90 % of patients. Among the survived patients who have undergone a heart attack received only conservative treatment, 79 % of persons have returned to work.

Keywords: Acute coronary syndrome, myocardium revascularization

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из главных в здравоохранении. Несмотря на появление новых лекарственных средств, развитие и усовершенствование методов реваскуляризации миокарда, эти заболевания по-прежнему занимают лидирующую позицию среди причин смертности населения во всем мире.

По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 млн человек, а в России – более 1 млн. В общей структуре смертности на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 57%, почти 20% из числа умерших – люди трудоспособного возраста. Кардиоваскулярная патология является одной из ведущих причин не только смертности, но и инвалидизации лиц трудоспособного возраста, она снижает качество жизни, что усугубляет социально-экономические проблемы в обществе.

Анализ литературных источников, изучение структуры заболеваемости промышленных рабочих позволяет говорить о том, что сердечно-сосудистая система является одной из наиболее чувствительных к воздействию факторов производственной среды. Ведущими факторами риска в формировании кардиоваскулярной патологии, помимо профессионально-производственных, являются социально-биологические: курение, дислипидемия, сахарный диабет, наследственность, ожирение, эмоциональный стресс, злоупотребление поваренной солью и алкогольными напитками, малоподвижный образ жизни.

Цель работы – оценить распространенность кардиоваскулярной патологии среди работающего населения, получающего медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41 ФМБА России, представить опыт наблюдения больных после операции реваскуляризации миокарда и исходы этого лечения за период с 2004 по 2009 гг.

В ФГУЗ МСЧ-41 ФМБА России получают медицинскую помощь 12 000 промышленных рабочих, из которых 80% трудятся в условиях воздействия вредных и опасных профессионально-производственных факторов.

64% обслуживаемого работающего населения составляют мужчины. 55% – лица в возрасте старше 40 лет.

В структуре общей заболеваемости работающего населения около 18% составляют болезни органов кровообращения. Результаты углубленного медицинского осмотра работников, занятых на работах с вредными и опасными производственными факторами, показали, что 23% от всех выявленных заболеваний приходится на болезни органов кровообращения (рис. 1).

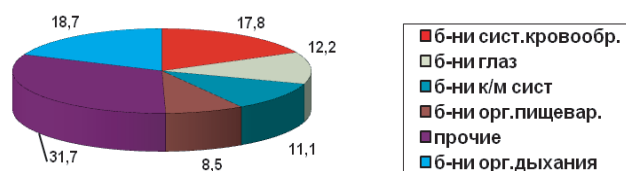


Рис. 1. Структура общей заболеваемости, выявленной при проведении УМО работающих в условиях профессиональных вредностей в 2009 г.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 7,9%, артериальная гипертензия (АГ) – 57,6%. Распространенность ИБС среди обслуживаемого работающего населения – 33,0 на 1000, распространенность ИБС со стенокардией – 18,7 на 1000.

В 20-30% случаев инвалидность работающего населения трудоспособного возраста связана с болезнями органов кровообращения (рис. 2), стабильно занимая второе место после злокачественных новообразований.

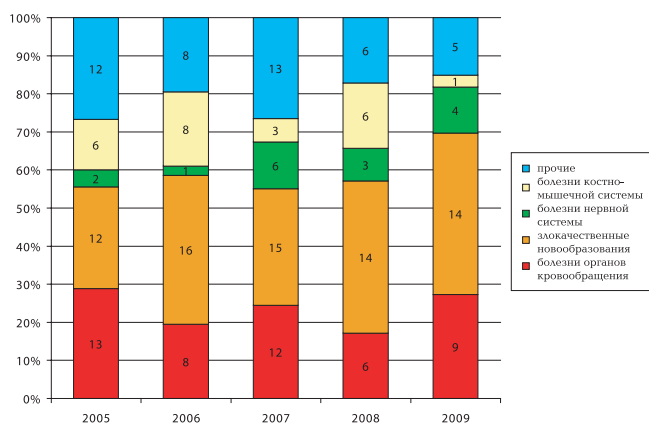


Рис. 2. Структура первичной инвалидности работающего населения, получающих медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41.

Первичная инвалидность в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями носит волнообразный характер, но не имеет тенденции к росту, средний показатель за последние 10 лет сохраняется на уровне 2000 г. (рис. 3).

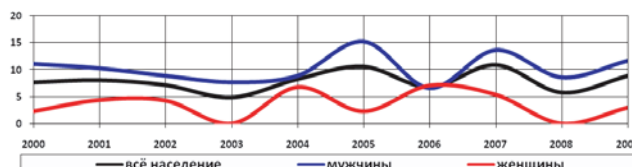


Рис. 3. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие заболеваний органов кровообращения среди лиц трудоспособного возраста из числа прикрепленного населения на 10 тыс. работающих.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из лидирующих мест и по причине смертности работающего населения, конкурируя с травмами и отравлениями (рис. 4).

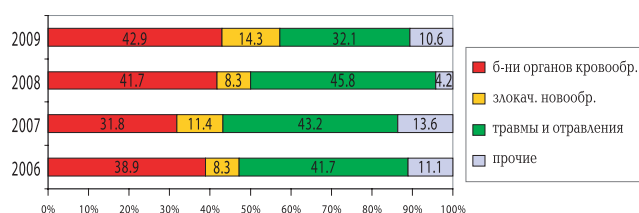


Рис. 4. Основные причины смерти работающего населения, получающих медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41 (в %).

В структуре класса болезней органов кровообращения среди прикрепленного работающего населения больные ИБС составляют около 8%, из них стабильная стенокардия – 58,6% (по литературным данным 70-80%). Ежегодно на 10 000 работающего контингента регистрируется 12,0 случаев заболевания острым инфарктом миокарда (ОИМ). За последние 6 лет зарегистрировано 104 случая ОИМ, из них со смертельным исходом – 14 (14,4%), 11 человек (10,5%) признаны инвалидами (рис. 5).

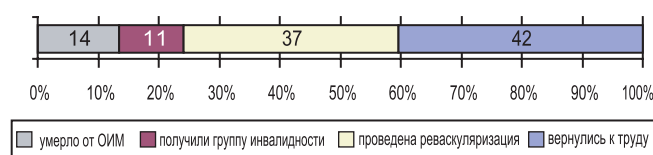


Рис. 5. Исходы ОИМ работающего населения, получающих медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41, за 6 лет (в %).

В структуре причин первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста вследствие сердечно-сосудистой патологии 50% приходится на долю ИБС. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ИБС является причиной смерти в 66,7%, из них почти

50% случаев смерти приходится на ОИМ, 50% – на внезапную сердечную смерть, при которой на патолого-анатомическом исследовании выявлен стенозирующий коронароангиосклероз, не диагностированный при жизни.

По литературным данным, у 40% больных со стабильной стенокардией встречается «безболевая» ишемия миокарда (ББИМ). Для выявления ББИМ применяют холтеровское мониторирование ЭКГ, пробы с дозированной физической нагрузкой, которые могут считаться скрининговым методом диагностики ББИМ в амбулаторных условиях. Больные с ББИМ становятся самыми угрожаемыми по развитию ОИМ, внезапной смерти: у них отсутствуют сигнал о возникшей ишемии, позволяющий регулировать уровень повседневной физической активности, и мотивация обращения к врачу и проведения углубленного инструментального исследования.

Наиболее надежным способом диагностики стенозирующего поражения коронарных артерий является коронарная ангиография (КАГ). С 2004 г. в МСЧ-41 расширились возможности в области диагностики стенозирующих изменений коронарных артерий, чему способствовало финансирование проведения КАГ из средств добровольного медицинского страхования (ДМС) работающих на предприятии, а следовательно, расширилась возможность выявления больных, страдающих ИБС, в том числе с ББИМ, нуждающихся в хирургическом лечении.

В 2006 г. мы включились в реализацию Национального проекта «Здоровье»: в МСЧ-41 организованы и успешно проводятся углубленные медицинские осмотры работающих в условиях воздействия вредных и опасных производственных факторов и дополнительная диспансеризация работающих. В числе приоритетных направлений - выявление больных, страдающих коронарной недостаточностью на доклинической стадии, имеющих риск развития инфаркта миокарда, внезапной смерти и утраты трудоспособности, обеспечение больных данной категории комплексом лечебно-профилактических мероприятий. Наиболее значимым этапом в оказании медицинской помощи больным с коронарной недостаточностью стала возможность с 2006 г. оказания высокотехнологичных видов диагностики и медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в специализированных медицинских учреждениях, подведомственных

Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук. Использование скрининговых и высокотехнологичных методов диагностики способствовало улучшению выявления больных, нуждающихся в хирургическом лечении по восстановлению коронарного кровообращения.

С 2004 по 2009 гг. из числа прикрепленного работающего населения выявлено 85 человек, страдающих ИБС, с показаниями к реваскуляризации миокарда. Все они были направлены и получили лечение в объеме высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). Одна группа больных получила лечение в клинике ФМБА России (КБ № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург) и в клинике РАМН (ГУЗ Пермская краевая клиническая больница № 2 – филиал НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Институт сердца») за счет средств федерального бюджета. Другая группа получила лечение в ОАО «НКХЦ» (Центр хирургии сердца «КорАлл», Нижний Новгород) за счет средств ДМС предприятия. Из 85 человек, направленных на реваскуляризацию 30 человек (35,3%) страдали стенокардией или ББИМ, 18 человек (21,2%) имели ОИМ в отдаленном анамнезе (более 1 года), 37 (43,5%) – ОИМ давностью не более 1-2 мес. Из них почти 90% были направлены в 2006-2009 гг. Всем пациентам, которым предстояла реваскуляризация в плановом порядке, под наблюдением кардиолога МСЧ-41 проводили лекарственную терапию, которая включала антитромбоцитарные средства, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторы If-каналов сердца и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА).

Метод реваскуляризации был определен специалистами клиники индивидуально с учетом ангиографических и клинических характеристик: аортокоронарное шунтирование (АКШ) с применением артериальных или венозных трансплантатов, маммарокоронарное шунтирование (МКШ), АКШ в сочетании с реконструктивными вмешательствами, коронарная ангиопластика, ангиопластика со стентированием.

Все пациенты, направленные на оперативное лечение по реваскуляризации миокарда, успешно прооперированы, 48% из них получили долечивание в специализированных санаторно-курортных учреждениях непосредственно после стационарного лечения. По возвращении на постоянное место жительства все пациенты под

наблюдением кардиолога МСЧ-41 продолжали комплексное лечение, включающее длительную (до 12 мес.) антитромбоцитарную (аспирин, тиклид, клопидогрель) и антикоагулянтную (фраксипарин) терапию, другие препараты (ИАПФ, статины, антиоксиданты) и лечебную физкультуру под руководством опытного инструктора. Через год после проведенного лечения данные пациенты переданы под наблюдение терапевтам.

Учитывая короткий период наблюдения больных этой группы, можно оценить только ближайшие результаты после проведенного лечения: возврат к труду по своей специальности и первичная инвалидность при стабилизации состояния после реваскуляризации (рис. 6).

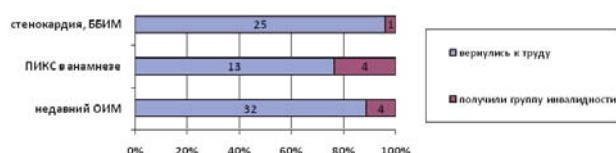


Рис. 6. Исходы оперативного лечения ИБС работающего населения, получающих медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41, в зависимости от клинической формы ИБС, за 6 лет (в %).

Вернулись к труду по своей профессии 76 человек (около 90%), перенесших операцию по реваскуляризации миокарда, 9 больных (10%) получили группу инвалидности, летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Инвалидами стали больные в возрасте от 55 до 60 лет с выраженными органическими изменениями миокарда (поражение трех коронарных сосудов, выраженные стенозы ствола левой коронарной артерии, аневризма левого желудочка, фракция выброса левого желудочка менее 40%), имеющие в анамнезе ассоциированные заболевания (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа). Из пациентов, которые продолжали состоять под наблюдением в МСЧ-41 после проведенной реваскуляризации миокарда, спустя 2-3 года инвалидность получили еще 4 человека. Причины инвалидности: прогрессирующая сердечная недостаточность в

2 случаях, острое нарушение мозгового кровообращения, 1 рестеноз на фоне сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии). Таким образом, общая доля лиц, утративших трудоспособность после реваскуляризации миокарда, составила 15,3%. Для сравнения: из числа лиц, перенесших ОИМ и выживших (53 больных), которым не была проведена реваскуляризация миокарда, стали инвалидами 11 человек (21%), вернулись к труду 42 пациента (79%) (рис. 7).

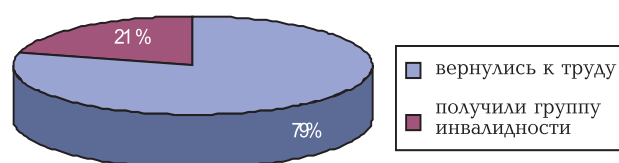


Рисунок 7. Исходы ОИМ работающего населения, получающих медицинскую помощь в ФГУЗ МСЧ-41, выживших, которым не проведена реваскуляризация миокарда, за 6 лет (в %).

Итак, по результатам наблюдения групп больных, перенесших ОИМ с последующим оперативным лечением по реваскуляризации миокарда и без него, можно отметить, что удельный вес пациентов, которые вернулись к труду по своей профессии после окончания лечения, выше в группе больных, подвергшихся реваскуляризации.

В настоящее время рано делать какие-то окончательные выводы. Но как отметил руководитель ФМБА России В.В. Уйба: «Не меняется жизнь только тогда, когда человек не хотел бы этого сделать. ...Нужно идти вперед шаг за шагом, хотя это вовсе не значит, что мы исправим положение даже в ближайшие десять лет. Но если мы начнем сегодня, то завтра будем уже на шаг дальше». Несомненно, комплексный подход к пациенту, начиная с профилактики, диагностики и лечения заболевания и заканчивая реабилитацией больного после проведенного лечения, поможет сохранить жизнь и трудоспособность работающему населению и будет способствовать долголетию и улучшению качества жизни.

Контактная информация:

Медведева Ирина Геннадьевна – зам. начальника по экспертизе временной нетрудоспособности
ФГУЗ МСЧ № 41 ФМБА России. Удмуртская Республика, г.Глазов, ул. Чепецкая, д.13, кв.27. Тел.: 8 912 74 88 559;

Фалалеев Вадим Леонидович – заведующий диагностическим отделением,
ФГУЗ МСЧ № 41 ФМБА России. Удмуртская Республика, г.Глазов, ул. Карла Маркса, д.12, кв. 84. Тел.: 8 912 450 49 86.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.С. Макаркин¹, В.К. Новожилов², В.А. Шестовицкий², С.А. Самарина¹,
Е.В. Луценко¹, Т.М. Осипова¹, Е.В. Макаревич¹

¹ФГУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России», Красноярск,

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Проведено скрининговое спирометрическое исследование работников прикрепленных предприятий речного транспорта в рамках профилактических осмотров. Из 1536 спирометрий, обструктивные нарушения, соответствующие функциональному диагнозу хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), выявлены в 219 случаях. Из них 66,2% пришлось на долю пациентов с $ОФВ_1 \geq 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 70\%$. Результаты исследования доказывают, что применение спирометрии при профилактических осмотрах позволяет выявлять больных ХОБЛ на ранних стадиях заболевания до развития клинических проявлений.

Ключевые слова: ХОБЛ, спирометрия, профилактические осмотры.

LUNG FUNCTION DISORDERS IN SCREENING-DIAGNOSTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Makarkin A.S., Novozhilov V.K., Shestovitsky V.A., Samarina S.A.,
Lutsenko E.V., Osipova T.M., Makarevich E.V.

Screening spirometry of river transport workers was performed. From 1536 tests, the obstructive disorders corresponding functional diagnosis of COPD are revealed in 219 cases. From them of 66,2% it was necessary on patients with $FEV_1 \geq 80\%$, $FEV_1/FVC \leq 70\%$. Results of research prove, that spirometry as routine inspections allows to reveal COPD patients at early stages of disease before development of clinical complaints.

Key words: COPD, spirometry, prophylactic inspections.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин болезненности, инвалидизации и смертности населения во многих странах, наносящей экономический и социальный ущерб, который весьма существен, причем уровень его возрастает [1]. Официальная медицинская статистика по распространенности ХОБЛ не отражает истинного положения вещей, т.к. болезнь в реальной клинической практике, как правило, распознается на поздних стадиях. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России в 2003 г. было зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ. Учитывая данные эпидемиологических исследований, по мнению главного терапевта-эксперта Минздравсоцразвития России, академика РАМН

А.Г. Чучалина, истинное число больных ХОБЛ в нашей стране может превышать 11 млн человек [2]. По материалам Европейского респираторного общества, только 25% случаев ХОБЛ диагностируется своевременно. Экономические расходы на 1 больного при ХОБЛ в 3 раза превышают расходы при лечении бронхиальной астмы. Большая часть расходов приходится на стационарное лечение больных с тяжелыми обострениями этих заболеваний [3]. Ограничение или устранение влияния факторов риска при ранней диагностике ХОБЛ может привести к некоторому улучшению функции легких и замедлить или остановить прогрессирование болезни [4].

ХОБЛ может длиться годами, начальная фаза болезни часто не диагностируется из-за позд-

него обращения, так как симптомы заболевания развиваются медленно. Больной незаметно адаптируется, симптомы становятся привычными и длительное время игнорируются. Диагноз ХОБЛ следует подозревать у всех пациентов, которые имеют кашель, мокроту, одышку и анамнестические указания на воздействие факторов риска [1]. В ранней диагностике ХОБЛ широко используют методы исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Наличие значения $ОФВ1 \leq 80\%$ от должного в сочетании с отношением $ОФВ1/ФЖЕЛ < 70\%$ является

достоверным функциональным подтверждением диагноза ХОБЛ. Отношение $ОФВ1/ФЖЕЛ$ (модифицированный индекс Тиффно) ниже 70% характеризует нозологическую принадлежность ХОБЛ и позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими обструктивными заболеваниями. Снижение показателя $ОФВ1 < 80\%$ уровня отражает стадию и степень тяжести ХОБЛ (табл. 1).

Наиболее доступным и объективным методом раннего выявления ХОБЛ является скрининг респираторной функции в рамках профи-

Таблица 1

Общая спирометрическая классификация ХОБЛ [5]

Степень тяжести	ОФВ1 /ФЖЕЛ	ОФВ1 в % к должному
Риск развития ХОБЛ: курение, поллютанты, симптомы ХОБЛ, семейный анамнез	$>70\%$	≥ 80
Легкая ХОБЛ	$\leq 70\%$	≥ 80
Среднетяжелая ХОБЛ	$\leq 70\%$	50 - 80
Среднетяжелая ХОБЛ	$\leq 70\%$	30 - 50
Среднетяжелая ХОБЛ	$\leq 70\%$	< 30

лактических осмотров населения. Результаты подобных исследований демонстрируют высокий уровень распространённости ХОБЛ, превышающий цифры официальной статистики в 10-15 раз [2].

В нашей работе впервые использованы данные спирометрии, полученные в ходе проведения профилактических осмотров работников речного транспорта, связанных с общими и опасными производственными факторами, в соответствии с приказами Минздравсоцразвития России № 511 06.09.89, № 90 14.03.96 и № 83 16.08.04. Исследования проводились на аппарате «Спиросифт SP-5000». Показатели

спирометрии рассчитывали по методу Клемента Р. Ф. и Зильбера Н.А. Анализировали отношение $ОФВ1/ФЖЕЛ$, которое при значении $\leq 70\%$, рассматривалось функциональным диагностическим критерием ХОБЛ.

За бронхиальную обструкцию, характеризующую степень тяжести ХОБЛ, принимались показатели $ОФВ1 < 80\%$. Всего проведено 1536 спирометрий. Патологические изменения ФВД выявлены в 219 случаях. Структура патологических изменений ФВД представлена в табл. 2.

Изменения $ОФВ1$ и соответствие этих изменений спирометрической классификации ХОБЛ приведены в (табл. 3, 4).

Таблица 2

Структура патологических изменений ФВД

Всего нарушений ФВД	ОФВ1/ ФЖЕЛ $\leq 70\%$ ОФВ1 $\geq 80\%$	ОФВ1/ ФЖЕЛ $\leq 70\%$ ОФВ1 $< 80\%$
219 (14,3%)	145 (66,2%)	74 (33,8%)

Таблица 3

Патологические изменения ФВД со снижением ОФВ 1 < 80%

Всего изменений	Легкие изменения (80-50%)	Умеренные изменения (50-30%)	Значительные изменения (< 30%)
74	61(82,4%)	10(13,5%)	3(4,1%)

Таблица 4

Полученные данные, ассоциированные в соответствии со спирометрической классификацией ХОБЛ

Всего изменений	Легкая ХОБЛ	Среднетяжелая ХОБЛ	Тяжелая ХОБЛ	Крайне тяжелая ХОБЛ
219	145 (66,2%)	61 (27,8%)	10 (4,6%)	3 (1,4%)

Таким образом, в результате проведенного исследования в анализируемой популяции установлена распространенность ХОБЛ, значительно превышающая официальные статистические показатели.

Преимущественно отмечались легкие и умеренные изменения показателей ФВД. Это позволяет сделать вывод, что применение спиро-

метрии при профилактических осмотрах дает возможность диагностировать не только тяжелые формы ХОБЛ, но и ранние, наиболее распространенные стадии этого заболевания.

В дальнейшем планируется углубленное обследование выявленных больных с ХОБЛ с последующим анализом полученных результатов.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2007 г. / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: «Атмосфера», 2007.
2. Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Lin K., Watkins B., Johnson T. et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: Summary of the evidence for the U.S.

Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. P. 535-543.

4. Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

5. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: «Атмосфера», 2005.

Контактная информация:

ФГУЗ СКЦ ФМБА России, Красноярск:
 Макаркин Александр Сергеевич – заведующий диагностическим отделением. Тел.: 8 () 262 40 67.
 Луценко Елена Викторовна, врач отделения функциональной диагностики. Тел.: 227 89 50.
 Самарина Светлана Александровна, заместитель главного врача по лечебной работе. Тел.: 262 40 67.
 Осипова Татьяна Михайловна, директор центра терапии. Тел.: 213 07 21.
 Макаревич Елена Валерьевна, заведующая терапевтическим отделением. Тел.: 274 31 33.

Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск:
 Новожилов Валерий Константинович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1
 e-mail: vkvalera@mail.ru, тел.: 8 904 891 99 16.
 Шестовицкий Владимир Андреевич, д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО. Тел.: 8 908 203 89 78.

БАКТЕРИОФАГИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.Г. Акимкин¹, О.С. Дарбеева², В.Ф. Колков³

¹МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

²ФГБУ "ГИСК им. Л.А. Тарасевича" Минздравсоцразвития РФ

³ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

В статье изложены вопросы истории, настоящего состояния и перспективы применения бактериофагов.

Препараты бактериофагов продолжают использовать наряду с антибиотиками для лечения и профилактики острых кишечных инфекций, гнойно-септических и других заболеваний. Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплекс поликлональных, высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против часто встречающихся болезней.

Учитывая проблему антибиотикорезистентности, а также накопленную доказательную базу эффективности бактериофагов, их применение в целях профилактики и лечения может быть одним из перспективных направлений для практического здравоохранения

Ключевые слова: бактериофаги, инфекционные заболевания

HISTORICAL AND MODERN ASPECTS OF BACTERIOPHAGES APPLICATION: EXPERIENCE AND PROSPECTS

Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F.

In the article questions of history, the present condition and prospect of bacteriophages are stated.

Bacteriophages are continued to use alongside with antibiotics for treatment and prevent of acute intestinal infections, purulent-septic and other diseases. Modern treatment-and-prophylactic bacteriophages are the complex polyclonal high virulent bacterial viruses which have been specially picked up against frequent infections.

Considering a problem of antibiotic resistance and also the saved up database of bacteriophages efficiency, their application for prophylaxis and treatments may be one of perspective directions

Keywords: bacteriophages, infection diseases

История открытия бактериофагов относит к 1896 г., когда британский химик Эрнест Ханкин, изучая антибактериальное действие вод индийских рек Ганга и Джумны, впервые описал агент, легко проходящий через непроницаемые для бактерий мембранные фильтры и вызывающий лизис микробов.

В 1917 г. канадский сотрудник института Пастера в Париже Феликс Д'Эрелль предложил для найденных агентов название «бактериофаги» – пожиратели бактерий, он же в дальнейшем определил, что бактериофаги представляют собой бактериальные вирусы, чей антибактериальный эффект обусловлен специфическим лизисом бактерий в очаге воспаления.

Всю жизнь ученый посвятил разработке возможности применения фагов, полученных путем надлежащей селекции, как средства для лечения заболеваний, наиболее подрывавших здоровье людей в те годы.

В 1921 г. Ричард Брайонг и Джозеф Мэйсин, используя в качестве основы труды Д'Эрелля, впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью стафилококкового фага. До середины прошлого века на Западе фаги активно изучались и широко использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая

дизентерию, тиф, паратифоидные лихорадки, холеру и гнойно-септические инфекции. Тот факт, что с 1917 по 1956 гг. было опубликовано более 800 работ по данной тематике, которые с энтузиазмом обсуждались медицинским сообществом, говорит о неподдельном интересе к фаготерапии как потенциальной лечебной стратегии. Однако «лечение с помощью естественных врагов бактерий» так и не получило дальнейшего развития за рубежом, и причины этого кроются в следующем:

- фаготерапия инфекций, вызываемых несколькими различными возбудителями, зачастую проводилась с использованием монопрепаратов;

- допускались ошибки при выборе бактериофагов для препаратов: лечебные средства готовились на основе умеренных фагов;

- неудачи в нейтрализации низких значений желудочного pH при применении пероральных форм фаговых препаратов снижали или сводили на нет их эффективность;

- во многих случаях имела место инактивация бактериофагов специфическими и неспецифическими факторами в жидкостях организма;

- открытие пенициллина (1929 г.), стремительное развитие антибиотиков в 40-60-х годах и их успешное применение привели к тому, что от фаговой терапии большей частью отказались [1].

Основоположником фаготерапии в России принято считать грузинского микробиолога Георгия Элиава – ученика Феликса Д'Эрелля. По его инициативе в 30-е годы был создан Институт исследования бактериофагов в Тбилиси, который в 1951 г. вошел в состав группы Институты вакцин и сывороток.

В СССР фаготерапия получила одобрение и поддержку на самом высоком уровне. По заявкам Министерства здравоохранения сотни тысяч образцов бактерий отправлялись на фаговые производства со всего Советского Союза с целью выделения наиболее эффективных штаммов фагов для приготовления лечебно-профилактических препаратов, которые эффективно использовались в борьбе с рядом инфекционных заболеваний. Так, по данным эпидемиологического изучения, проводимого в различные годы, применение поливалентного дизентерийного бактериофага в эпидемических очагах позволило снизить заболеваемость дизентерией в среднем в 3-12 раз. В периоды сезонного подъема этого заболевания обяза-

тельному фагированию подвергались работники пищеблоков, военнослужащие, дети в дошкольных учреждениях и лица, занятые обслуживанием водопроводных сооружений и хозяйственно-бытовых объектов. Использование сальмонеллезного бактериофага в аналогичных целях привело к снижению заболеваемости сальмонеллезом по стране в 2-4 раза [2-4].

Борьба с острыми кишечными инфекциями – бактериальной дизентерией, сальмонеллезными энтероколитами, брюшным тифом и паратифами – продолжает оставаться одной из важнейших задач современной медицины. Кроме того, в последние годы по ряду причин значительно возросло количество внутригоспитальных инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, в частности бактериями рода *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* [2, 3, 5-8]. Эти бактерии являются причиной хирургических и кишечных инфекций, урогенитальной патологии, гнойно-септических и энтеральных заболеваний детей и взрослых. Летальность при этих инфекциях, особенно у ослабленных больных и детей раннего возраста, достигает 30-6 % [2, 4, 9-11].

Вместе с тем лечение данных заболеваний затруднено высокой частотой (50-99%) антибиотикорезистентности и резистентности возбудителей перечисленных болезней к химиотерапевтическим препаратам, проявлением токсических и многочисленных аллергических реакций, тератогенным действием на плод в процессе беременности, а также осложнениями в виде явлений дисбактериоза при воздействии на организм антибиотических средств.

В настоящее время в России и странах СНГ препараты бактериофагов продолжают использовать наряду с антибиотиками для лечения и профилактики острых кишечных инфекций, гнойно-септических и других заболеваний. Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплекс поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций (табл. 1). Их выпускают в жидком виде, в таблетках, суппозиториях, мазях и других формах. Разрабатываются и готовятся к выпуску новые фаговые препараты, например, против серраций, энтеробактерий, а также другие лекарственные формы уже зарегистрированных средств.

Таблица 1

Лечебно-профилактические бактериофаги

№ п/п	Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности
1	Бактериофаг дизентерийный	<i>Shigella sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes
2	Бактериофаг сальмонеллезный ABCDE	<i>Salmonella</i> serogroup A (<i>S. paratyphi</i> A); serogroup B (<i>S. paratyphi</i> B, <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i>); serogroup C (<i>S. choleraesuis</i> , <i>S. newport</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infants</i>); serogroup D (<i>S. enteritidis</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. pullorum</i>); serogroup E (<i>S. newlands</i> , <i>S. anatum</i>)
3	Бактериофаг брюшнотифозный	<i>Salmonellae typhi</i>
4	Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков
5	Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
6	Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>
7	Бактериофаг коли	Энтеропатогенная <i>E. coli</i>
8	Бактериофаг синегнойный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
10	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i>
11	Бактериофаг коли-протейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>mirabilis</i>
12	Пиобактериофаг поливалентный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
13	Пиобактериофаг комплексный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
14	Интести-бактериофаг	<i>Sh. sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6, <i>Salmonella</i> ABCDE, энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>

Опыт показывает, что препараты бактериофагов не уступают, а в некоторых случаях даже превосходят антибиотики по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей. При этом бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний, их также применяют для лечения ряда заболеваний у беременных женщин в сочетании с другими лечебными препаратами [6, 10, 12].

Следует отметить, что использование препаратов бактериофагов стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний.

Быстродействие фаговых препаратов также является их отличительной чертой: при пероральном приеме больными с гнойно-воспалительными заболеваниями уже через час фаги попадают в кровь, через 1-1,5 ч выявляются из бронхолегочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 ч – из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами [3,4].

Бактериофаги назначают внутрь, используют для орошения ран, вводят в дренированные полости: брюшную, плевральную, полости пазух носа, среднего уха, матки, мочевого пузыря, абсцессов, ран, а также применяют в виде аэрозолей [9].

Современный подход к изучению взаимодействий «человек – бактерия – фаг» отлича-

ется целостностью восприятия их как системы, сочетающей в себе биологическую и социальную сущность, и основывается на следующих теоретических разработках:

- учении выдающегося советского эпидемиолога Л.В. Громашевского об эпидемическом процессе и определяющей роли механизма передачи возбудителя;
- учении о природной очаговости инфекционных болезней, созданном Е.Н. Павловским и его школой;
- концепции механизма саморегуляции паразитарных систем, высказанной В.Д. Беляковым и успешно разрабатываемой его школой;
- социально-экологической концепции эпидемического процесса, сформулированной Б.Л. Черкасским.

Вышеперечисленные научные подходы не только учитываются, но и пополняются результатами собственных исследований в филиалах Федерального государственного унитарного предприятия Научно-производственного объединения «Микроген» МЗ РФ в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде, на которых лечебно-профилактические препараты бактериофагов производятся с конца 80-х годов. Ученые и производственники предприятия работают в тесном контакте с лечебными учреждениями - потребителями препаратов: они постоянно собирают, изучают и используют в технологии свежeweделенные от больных штаммы возбудителей, поступающих на производство из клиник. Таким образом, производственные коллекции штаммов возбудителей и клонов вирулентных бактериофагов постоянно обновляются, что позволяет обеспечивать надлежащую эффективность фаговых препаратов.

Например, при анализе штаммов возбудителей, поступавших на производства с 2002 по 2006 г., было отмечено возрастание роли внутрибольничных инфекций, вызванных штаммами *Salmonella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и выявлена, в частности, высокая этиологическая значимость *Klebsiella oxytoca*, в связи с чем на филиале предприятия «ИмБио» (Нижний Новгород) освоен выпуск препарата «Пиобактериофаг комплексный жидкий», включающий вирулентные фаги против этого вида клебсиелл. На основе изучения биологических особенностей и фагочувствительности штаммов сальмонелл и синегнойной палочки, получаемых от больных из клиник Нижнего Новгорода, Липецка, Липецкой области и др., также готовятся адап-

тированные препараты бактериофагов [13].

Показателен опыт применения адаптированных к госпитальной микрофлоре бактериофагов в Нижегородской детской областной клинической больнице (отделение реанимации новорожденных) в период осложнения эпидемиологической ситуации, где наряду с обычными противоэпидемическими мероприятиями были использованы и бактериофаги.

Фагирование внешней среды всех функциональных помещений отделения проводилось «Интести-бактериофагом» и «Бактериофагом синегнойным». В профилактических целях синегнойный бактериофаг применяли всем новорожденным через рот при поступлении в отделение, а также фагировали новорожденных, контактных по палате с больным синегнойной инфекцией; препарат применяли в увлажнительных камерах аппаратов искусственной вентиляции и путем распыления во внешней среде палаты, в которой находился больной. Снижение заболеваемости внутрибольничной инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз, а также уменьшение в стационаре контаминированности объектов внешней среды показало высокую эффективность применения бактериофагов, адаптированных к госпитальной микрофлоре [13]. Так, в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) с высокой эффективностью используются препараты бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговыми травмами [7].

В период ухудшения эпидемиологической ситуации по заболеваемости госпитальными сальмонеллезами адаптированный сальмонеллезный бактериофаг применяли для санации медперсонала и внешней среды в пяти стационарах Нижнего Новгорода, что предупредило развитие внутрибольничного инфицирования и применение дорогостоящих дезинфицирующих средств.

Собранные на филиалах «НПО "Микроген"» данные подтверждают эффективность лечебно-профилактических бактериофагов и в борьбе с острыми кишечными инфекциями. Диапазон действия препаратов существенно зависит от использования в производстве свежeweделенных от больных штаммов возбудителей.

Бактериологической лабораторией инфекционной больницы № 23 Нижнего Новгорода осуществлялось многолетнее (с 1996 по 2005 гг.) изучение диапазона литической активности бактериофагов производства предприятия «Им-

Био» (Нижний Новгород) в отношении выделяющихся от больных штаммов шигелл, сальмонелл и энтеропатогенной кишечной палочки (ЭПКП). Определена чувствительность к дизентерийному бактериофагу 25559 штаммов шигелл Зонне, Флекснера, Бойда; к сальмонеллезному бактериофагу – 2132 штаммов сальмонелл различных сероваров; к коли-протейному бактериофагу – 3867 штаммов ЭПКП представителей 17 серогрупп. Исследование показало, что регулярная передача на производство свежесделанных штаммов возбудителей острых кишечных инфекций способствовала повышению литической активности и расширению диапазона действия препаратов бактериофагов [4, 14].

Хороший клинический эффект получен в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко в группах при использовании адаптированного сальмонеллезного бактериофага как отдельно, так и в комплексе с препаратами фторхинолонового ряда.

Такой способ лечения заболевших показал высокую эффективность и безвредность для пациентов, надежно санировал переболевших и оказался весьма экономичным. Использование бактериофага позволило сократить сроки лечения различных форм сальмонеллезной инфекции в 1,5-2,5 раза, а уровень бактерионосительства в 6-20 раз (табл. 2). Следует отметить, что показатели средней длительности бактериовыделения, эффективности лечения и острого бактерионосительства при терапии легкого и среднетяжелого клинического течения гастроинтестинальной формы в данных группах были практически равными и не имели достоверных различий. Однако лечение тяжелых форм сальмонеллезной инфекции часто требует назначения комплексной терапии [2, 9].

Данный опыт применения препарата адаптированного сальмонеллезного бактериофага

интересен еще и тем, что впервые в отечественной и мировой практике профилактика нозокомиального сальмонеллеза осуществлялась всем больным отделений ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, где были выявлены случаи данной инфекции. При этом бактериофаг назначали по следующей схеме: первые 5 дней по 40-50 мл жидкого или 2 таблетки сухого бактериофага 2-3 раза в день. Тяжелым больным, которые не могли принимать препарат перорально, его вводили через зонд 2-3 раза в день по 30-50 мл. В дальнейшем препарат продолжали применять в указанных дозах 1 раз в день в течение всего пребывания пациента в стационаре.

Схема 40-50 мл (2 таблетки) 1 раз в день применялась и в отношении пациентов, вновь поступающих в пораженные отделения стационара, с первого дня их пребывания.

Санация и динамическое наблюдение за переболевшими лицами из числа медицинского персонала с использованием антибиотиков, как показывает практический опыт, - процесс организационно достаточно сложный, трудоемкий, малоэффективный и не безвредный в отношении общего воздействия на организм человека.

Для санации медицинского персонала использовали сухой бактериофаг в дозе по 2-4 таблетки 3 раза в день в течение 5-7 дней. В последующем осуществляли переход на профилактическое использование препаратов, обеспечиваемое приемом 2 таблеток 3 раза в неделю в течение времени существования эпидемического очага в стационаре. Санировано более 2500 сотрудников. Динамическое наблюдение в течение последующих 12 мес. после проведения данных мероприятий не позволяло установить фактов бактериовыделения или заболевания манифестными формами сальмонеллеза среди медицинского персонала [9], что подтверждает эффективность применения

Таблица 2

Показатели уровня острого бактерионосительства, выявленного среди пациентов при различных вариантах этиотропной терапии нозокомиального сальмонеллеза

Схема терапии	Группа наблюдения	Показатели острого бактерионосительства	
		абс.	%
Полимиксин-М	114	15	13,16
Фторхинолоны	134	7	5,22
Адаптированный сальмонеллезный бактериофаг	83	0	0
Адаптированный сальмонеллезный бактериофаг + фторхинолоны	128	1	0,78

бактериофагов в профилактических целях.

Успешная практика использования лечебно-профилактических бактериофагов показала необходимость осуществления бактериологического мониторинга за возможными изменениями фаголизабильности по отношению к выделяемым культурам сальмонелл в стационаре.

Каждая серия бактериофага должна обязательно проверяться в бактериологической лаборатории стационара на чувствительность к местным штаммам, выделенным от больных и бактерионосителей, и может применяться только при положительных результатах исследований.

В течение последних 10 лет бактериофагам за рубежом (Австралия, США, Канада, Мексика, Германия, Польша, Чехия, Грузия, Украина и др.) также стали уделять более пристальное внимание:

- в связи с опасностью распространения внутрибольничных инфекций, резистентных к большинству или ко всем из известных антибиотиков, многие западные биотехнологические компании начали изучать возможность разработки лекарств на основе бактериофагов;

- создан целый ряд новых компаний, занимающихся исследованием бактериофагов;

- ведутся работы по выделению из бактериофагов компонентов, разрушительно действующих на бактериальные клетки, а также по получению участков ДНК бактериофагов, ответственных за синтез бактерицидных агентов;

- создаются комплексные препараты бактериофагов для применения в диагностических целях;

- активно развивается фаготерапия и фагопрофилактика в области ветеринарии;

- бактериофаги используются в целях обеспечения защиты пищевых продуктов (мяса, овощей, фруктов) от бактериальных агентов [2, 8, 9].

Следует добавить, что развитие фаготерапии и фагопрофилактики является еще и финансово привлекательным направлением. В настоящее время мировой рынок средств антимикробной терапии составляет 25 млрд долларов США, из них 10 млрд – рынок США. Только в США 13 % внутригоспитальных инфекций вызваны метициллин-резистентными штаммами стафилококка, от которых умирает 60-80 тыс. человек в год. Ведущие регуляторные подразделения агентства мира постоянно информируют ВОЗ о вновь выявленных штаммах патогенных микроорганизмов с указанием количе-

ства случаев и места их обнаружения [2, 8-15].

Обобщая вышеизложенное, хотелось бы еще раз подчеркнуть преимущества и перспективы использования препаратов бактериофагов в профилактике гнойно-воспалительных заболеваний, кишечных и других инфекций:

- препараты бактериофагов абсолютно безопасны и нетоксичны для человека. Они не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными средствами. Их можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных [6, 10];

- бактериофаги высокоспецифичны при лечении инфекций, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности;

- бактериофаги являются самовоспроизводящимися организмами: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;

- бактериофаги в состоянии проникнуть глубоко в очаг инфекции, тогда как доставка антибиотиков в «труднодоступные» места размножения бактерий может быть проблематичной;

- бактериофаги являются не только самовоспроизводящимися организмами, но и саморегулирующимися. Когда все бактерии поражены бактериофагами, их количество, как и число бактериофагов, начинает уменьшаться. В отсутствие бактерий, необходимых для размножения бактериофагов, последние быстро удаляются из организма;

- бактериофаги эффективны в монотерапии, но могут быть также использованы и в комбинации с антибиотиками;

- препараты бактериофагов постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет им соответствовать современной этиологии заболеваний;

- препараты на основе бактериофагов являются высокостабильными и могут храниться в течение длительного периода времени;

- бактериофаги уже имеют историю успешного использования в ограниченных масштабах в различных частях мира. Успех фаготерапии – это не абстрактная концепция, а доказанное явление, которое ранее игнорировали из-за успеха антибиотикотерапии.

Таким образом, учитывая современные проблемы антибиотикорезистентности, а также накопленную доказательную базу эффективности препаратов бактериофагов, их применение в це-

лях диагностики, профилактики и лечения различных инфекционных и других заболеваний является одним из перспективных направлений для практического здравоохранения.

Литература

1. Kutter E. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. <http://www.t4phage2elvha.evegree.edu>. 1-22
2. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН, 2002. 136 с.
3. Ворошилова Н.Н., Казакова Т.Б., Боговазова Г.Г. и соавт. Препараты бактериофагов для лечения инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями // Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. "Госпитальная инфекция в реанимации и интенсивной терапии", Уфа, 1996. С. 10.
4. Ворошилова Н.Н., Боговазова Г.Г., Казакова Т.Б. и соавт. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний // Материалы Всерос. конф. "Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов". Уфа, 2000. С. 87-94.
5. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Малышева В.Ф. и соавт. Фаготерапия гнойно-воспалительных заболеваний в урологическом стационаре // Материалы междунар. конф. памяти акад. РАМН И.Н. Блохиной "Фундаментальные и прикладные проблемы медицинской биотехнологии". М., 2000. С. 67-69.
6. Кисина В.И., Перепанова Т.С., Забиров К.И. и соавт. Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 5. С. 45-48.
7. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и соавт. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговыми травмами // Антибиотики и химиотерапия. 2001. № 1. С. 10-14.
8. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1987. Vol. 35, No 5. P. 553-561.
9. Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных патологий хирургического и терапевтического профиля. Методические рекомендации. М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998. 45 с.
10. Захарова Ю.А., Падруль М.М., Николаева А.М. и соавт. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии. Методические рекомендации. Пермь, 2007. 29 с.
11. Субботин А.В., Функнер Е.В., Урман М.Г. и соавт. Применение секстафага в комплексной антибактериальной терапии инфицированного панкреонекроза // Здоровье и образование: Материалы междунар. науч.-практ. конф. Пермь, 2006. С. 30-31
12. Захарова Ю.А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь. 2004. 133 с.
13. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей - важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов "ИмБио", Нижний Новгород, Вакцинология, 2006, с. 3.
14. Гаранин Б.А., Аникина Т.А. Данные многолетнего изучения специфической активности бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов "ИмБио". Инфекционная больница № 23. Нижний Новгород, Вакцинология, 2006, с. 4.
15. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11, No 3. P. 551-581.

Контактная информация:

Акимкин Василий Геннадьевич – зав. кафедрой дезинфектологии
1 МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор. Тел.: (495) 922-69-59

Дарбеева Ольга Сергеевна – зав. лабораторией бактериофагов ГИСК им. Л.А. Тарасевича, к.м.н. Тел.: (499) 241-31-07

Колков Виктор Федорович – врач эпидемиолог КБ№83 ФМБА России, к.м.н. Тел.: (495) 344-59-11