

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.

---

№ 28'2013

# Альманах клинической медицины

Almanac of Clinical Medicine

---

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

В.И. Шумский

**Ответственный редактор**

И.В. Троянский

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

П.В. Астахов

Е.А. Белоусова

А.В. Ватазин

М.В. Вишнякова

В.П. Волошин

А.В. Древал

А.П. Калинин

О.Н. Компанец

В.И. Краснопольский

Е.Е. Круглов

Н.Е. Кушлинский

В.С. Мазурин

С.Р. Мравян

Г.А. Оноприенко

Н.Р. Палеев

М.Ф. Трапезникова

С.И. Федорова

В.Н. Шабалин

С.Н. Шатохина

Н.М. Шахова

**EDITOR-IN-CHIEF**

V.I. Shumsky

**Editorial Manager**

I.V. Troyansky

**EDITORIAL BOARD**

P.V. Astakhov

E.A. Belousova

A.V. Vatazin

M.V. Vishnyakova

V.P. Voloshin

A.V. Dreval

A.P. Kalinin

O.N. Kompanets

V.I. Krasnopolsky

E.E. Kruglov

N.E. Kushlinsky

V.S. Mazurin

S.R. Mravyan

G.A. Onoprienko

N.R. Paleyev

M.F. Trapeznikova

S.I. Fiodorova

V.N. Shabalin

S.N. Shatochina

N.M. Shakhova

Подписной индекс 81988

«Газеты. Журналы» ОАО Агентства «Роспечать»

Учредитель – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

E-mail: pio@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-205-4

ISBN 5-9900012-1-5



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

При частичном или полном использовании материалов ссылки на журнал «Альманах клинической медицины» обязательны.

С 2001 г. журнал включен в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК.

## СОДЕРЖАНИЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

<i>Романова М.В., Исакова Е.В., Котов С.В.</i> Комплексное лечение пациентов с постуральным фобическим головокружением .....	3
<i>Русанова Е.В., Наседкин А.Н., Свистушкин В.М., Пыхтеева Е.Н., Загальская Н.В.</i> Микробиологические критерии оценки эффективности антимикробной фотодинамической терапии у пациентов с хроническим тонзиллитом .....	9
<i>Жданова О.С., Красноженов Е.П., Соснин Э.А., Гудкова Л.В., Грицута А.В., Протас И.М., Ефиц А.В.</i> Антибиотикорезистентность штаммов <i>Pseudomonas aeruginosa</i> с разной способностью к синтезу пиоцианина .....	13
<i>Шехтер А.Б., Зар В.В., Волошин В.П., Лопатин В.В.</i> Тканевая и клеточная реакция синовиальной среды на внутрисуставное введение полимерного вископротеза «Нолтрекс» в условиях эксперимента .....	20
<i>Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Столяревич Е.С., Кантария Р.О., Зулькарнаев А.Б.</i> Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных .....	25
<i>Марченко Т.В., Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Вая Л.В.</i> Эффективность и безопасность бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами при проведении программного гемодиализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии .....	32
<i>Когония Л.М., Мазурин В.С., Ильницкая О.В., Гукасян Э.А., Кузьмичев В.А., Сидоров М.А.</i> Ладонно-подошвенная эритродизестезия – серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт) .....	37
<i>Терпигоров С.А., Корсакова Н.А., Палеев Ф.Н., Гуревич Л.Е., Ильченко В.А.</i> Прогностическое значение морфологического исследования биоптатов легочной ткани больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией .....	41
<i>Шитов А.Ю.</i> Молекулы средней массы как показатель «гипербарической интоксикации» у водолазов .....	48

### ХИРУРГИЯ ЭКСТРЕННАЯ И ПЛАНОВАЯ – ИННОВАЦИИ И ОПЫТ

<i>Ульянов А.В.</i> Профилактика раневых осложнений при ампутации бедра у больных острой и хронической артериальной ишемией методом лазерного облучения .....	53
<i>Алаев Д.С., Котова И.В.</i> Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе .....	58
<i>Шапкин Ю.Г., Ефимов Е.В., Хорошкевич А.В.</i> Результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы .....	61

### КАЗУИСТИЧЕСКИЕ И ЭКСКЛЮЗИВНЫЕ СЛУЧАИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

<i>Никитин А.А., Казанцева И.А., Спиридонова Н.З., Горбачева Ю.В., Стучилов В.А., Лапшин В.П., Степанова Е.А.</i> Болезнь Кимуры (описание редкого наблюдения) .....	65
---	----

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ

<i>Ватазин А.В., Астахов П.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М., Кантария Р.О., Федулкина В.А.</i> Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении бактериальных и вирусных инфекций после трансплантации почки .....	72
<i>Крстич М., Зулькарнаев А.Б.</i> Этиопатогенетические аспекты развития гнойно-септических осложнений и уросепсиса у пациентов с урологическими заболеваниями до и после трансплантации почки: современный взгляд на проблему .....	79
<i>Сипкин А.М., Никитин А.А., Лапшин В.П., Никитин Д.А., Чукумов Р.М., Кряжинова И.А.</i> Верхнечелюстной синусит: современный взгляд на диагностику, лечение и реабилитацию .....	82

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТУРАЛЬНЫМ ФОБИЧЕСКИМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

**М.В. Романова, Е.В. Исакова, С.В. Котов**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проведено комплексное клиническое обследование 25 больных с постуральным фобическим головокружением. Оценены соматическое состояние, неврологический статус, выполнены нейровизуализационное и стабилметрическое исследования, нейропсихологическое тестирование с использованием оценочных клинических шкал. Выявлена эффективность комплексной реабилитации, включающей вестибулярную гимнастику, стабилметрический тренинг, психотерапию и фармакотерапию в коррекции психоэмоциональных расстройств.

**Ключевые слова:** головокружение, атаксия, депрессия, вестибулярная гимнастика, стабилметрия.

### COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTURAL PHOBIC DIZZINESS

**M.V. Romanova, E.V. Isakova, S.V. Kotov**

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

A total of 25 patients with postural phobic dizziness were examined. Somatic state and neurological status were assessed, neurovisualization and stabilometric investigation were carried out as well as a neuropsychological testing using estimation scales. The efficiency of complex rehabilitation was revealed including vestibular gymnastics, stabilometric training, psychotherapy, and pharmacotherapy in correction of psychoemotional disturbances.

**Key words:** dizziness, ataxia, depression, vestibular gymnastics, stabilometry.

Головокружение – один из наиболее часто встречающихся симптомов в неврологической практике. Необходимо помнить, что это всего лишь клинический симптом, а не самостоятельное заболевание. Оно может быть проявлением различных болезней, связанных с патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, заболеваний позвоночника, головного мозга, психических расстройств и др., всего около 80 различных нозологических форм. В связи с этим правильный диагноз и адекватное лечение получают не более 20% пациентов [1, 4, 9].

Одним из наиболее частых видов головокружения является психогенное, которое по распространенности в популяции занимает второе место после доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения [1]. Психогенное головокружение может развиться у больного, перенесшего когда-либо хотя бы один острый эпизод вестибулярного головокружения, а может возникнуть без всяких признаков поражения вестибулярной системы [9]. В первом случае оно представляет собой реакцию больного на

стресс, вызванный возникновением сильного и нередко необъяснимого вестибулярного головокружения, тошноты, рвоты, неустойчивости при ходьбе. Формированию этого вида зачастую способствует установленный ранее диагноз острого нарушения мозгового кровообращения или вертебробазиллярной недостаточности у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением [1, 8, 9, 17].

В другом случае головокружение возникает в структуре некоторых неврозов. Вначале психопатологические симптомы могут никак не проявляться, протекая субклинически. Пациенты обычно обращаются к оториноларингологу, терапевту, неврологу с жалобами на постоянное нарушение равновесия, несистемное головокружение (ощущение дурноты, неустойчивости при ходьбе, падения) или (редко) на системное головокружение с вегетативными симптомами и тошнотой. При внимательном анализе развития заболевания у таких пациентов обращает на себя внимание плохая переносимость вестибулярных раздражителей, возникающая, как правило, уже с дет-

ского возраста, что иногда дает возможность связать данные ощущения с минимальными нарушениями в вестибулярной системе [1, 10, 13, 22].

В зависимости от «фонового» психического расстройства позднее присоединяются снижение мотивации и концентрации внимания, субъективное ощущение профессиональной непригодности, вегетативные нарушения (сердцебиение, потливость, одышка, страх удушья, снижение аппетита), эмоциональные расстройства, нарушения сна и тревожность. Больные уверены, что причиной этих симптомов является головокружение, и редко информируют врача о предшествующих стрессовых и психотравмирующих ситуациях [1, 9, 11, 22].

Наиболее частой разновидностью психогенного головокружения является фобическое постуральное головокружение. Его основные особенности – отсутствие объективных признаков нарушения равновесия и неустойчивость стоя и при ходьбе, ощущение головокружения как чувства дереализации и неустойчивости, выраженного в различной степени, приступообразный страх падения (без падений как таковых). Приступы возникают при определенных условиях (например, в многолюдных местах, магазинах, ресторанах, на мосту, в пустой комнате), провоцирующих, как правило, и другие фобии. Постепенно, со временем, число ситуаций, способствующих появлению головокружения, увеличивается.

В течение приступа или сразу после него больные отмечают тревожность, возникновение вегетативных нарушений. Уменьшение интенсивности головокружения наблюдается под действием небольших доз алкоголя или во время занятий спортом. Возникновение фобического постурального головокружения отмечено у лиц с психологическими особенностями, склонных к навязчивым состояниям, у перфекционистов, предъявляющих к себе повышенные требования [1, 10, 17, 22]. Пик заболеваемости приходится на возрастную промежуток от 20 до 50 лет, и в этом периоде, как показывают проведенные исследования, фобическое постуральное головокружение является одной из самых частых причин головокружения (Strupp и соавт., 2003). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. При оценке неврологического статуса у этих пациентов не выявляется никаких нарушений. Чаще всего у них не отмечают никаких изменений и при проведении стабильного исследования [9, 13].

Предполагая психогенную природу головокружения, прежде всего, необходимо исключить его органическое происхождение, так как длительно существующее вестибулярное расстройство может привести к развитию тревожного расстройства и/или депрессии [9, 17, 21]. После того, как органическая причина головокружения исключена, показана консультация психоневролога для подтверждения диагноза, установле-

ния типа психического расстройства и выбора тактики лечения.

Диагностика психогенного головокружения включает два последовательных и обязательных этапа: диагностика негативная (исключение других возможных причин головокружения) и позитивная. **Негативная диагностика** включает комплексное клиническое обследование пациента с обязательным привлечением специалистов: ото- и психоневрологов, кардиологов, офтальмологов, эндокринологов. Таким образом, при обследовании больного с головокружением на первом этапе важно выявить непосредственную причину, вызвавшую нарушения. При этом необходим подробный анализ жалоб с выяснением особенностей состояния, которое пациент характеризует как «головокружение». При вестибулярном, системном, истинном головокружении или «вертиго» пациент испытывает иллюзорное ощущение движения неподвижной окружающей среды в любой плоскости, а также ощущение движения или вращения собственного тела. Причиной системного головокружения является поражение вестибулярного анализатора на периферическом или центральном уровне.

Психогенное головокружение головокружением как таковым не является. Оно всегда носит несистемный характер. Пациент описывает любые ощущения, кроме вращения: «туман в голове», неустойчивость, страх падения, проваливание и другие. При проведении дифференциального диагноза необходимо выявление и уточнение характера сопутствующих соматических и неврологических проявлений для исключения органических причин несистемного головокружения. С этой целью проводят исследование нистагма, тесты на удержание равновесия, аудиографическое исследование, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий головы с компрессионно-функциональными пробами, рентгенографию черепа и внутреннего слухового прохода, шейного отдела позвоночника.

**Позитивная диагностика** представляет собой непосредственное уточнение характера головокружения. Головокружение, развивающееся в связи с психическими или эмоциональными нарушениями, характеризуется неопределенностью формулировки жалоб и, кроме того, комплексом ощущений: потемнением в глазах с потерей четкости зрительного восприятия; ощущением дурноты, легкостью в голове или предобморочным состоянием, зрительным восприятием неустойчивости или движения себя или окружающих предметов (невесомость, дрожь, колебания и др.), субъективной неустойчивостью с ощущением потери равновесия [13, 14].

В МКБ-10 выделяется целый ряд состояний, в структуре которых определен симптом «головокру-

жения», к ним относятся следующие расстройства: стрессовые (острая стрессовая реакция, посттравматическое стрессовое расстройство), фобические, панические, генерализованные тревожные, соматоформные, включающие фобическое постуральное головокружение и неврастению, органические эмоциональные лабильные (астенические) [18].

Головокружение при стрессовых и тревожных расстройствах тесно связано с тревожным, фобическим и паническим синдромами [10, 12, 13]. В ряде исследований, посвященных изучению причин головокружения среди пациентов, страдающих невротическими расстройствами, продемонстрирована четкая взаимосвязь между развитием головокружения и наличием тревожных расстройств. Тревога является причиной головокружения в 30% случаев, еще у трети пациентов тревожные реакции возникают как следствие головокружения, обусловленного патологией вестибулярного аппарата, у трети пациентов отмечается обострение предшествующих тревожных расстройств, в связи с головокружением при патологии ЛОР-органов. При этом в первом и третьем случае выявляются панические расстройства [12].

Наиболее часто ощущение головокружения возникает при генерализованном тревожном расстройстве. В этом случае больной страдает от постоянных неоправданных опасений за свою семью, здоровье, работу или материальное благополучие. Пациент с генерализованной тревогой предъявляет большое количество соматических (вегетативных) жалоб, где головокружение может быть как одной из ведущих, так и единственной. В других случаях психические расстройства выражены слабо, а в клинической картине действительно преобладает головокружение. Такой вариант наиболее часто встречается у пациентов с вестибулопатией врожденного характера, усугубляющейся тревожными расстройствами. Врожденная вестибулярная недостаточность отмечается, как правило, с раннего детства и проявляется плохой переносимостью транспорта (укачивание), высоты, качелей, каруселей и др. С возрастом эти симптомы становятся для пациента менее актуальными, с годами происходит тренировка вестибулярного аппарата, способствующая компенсации вестибулярных нарушений. Однако при возникновении тревоги перечисленные симптомы могут возникать вновь, проявляясь различными ощущениями в виде неустойчивости, «уплывания почвы из-под ног» и другими, которые трактуются ими как головокружение.

Нередко психогенное головокружение может быть одним из симптомов панического расстройства, для которого характерно повторное возникновение панических атак и тревоги ожидания проявления следующего приступа. Для диагностики панической атаки необходимо наличие эмоциональных расстройств

различной выраженности – от ощущения дискомфорта до паники и других психических или соматических симптомов. Головокружение в этом случае может возникать спонтанно, без каких-либо видимых причин. Более чем в половине случаев удается выяснить, что головокружение возникло после эмоционального стресса или пережитого пациентом страха, особенно это касается самого первого и, как правило, наиболее тяжелого приступа.

Таким образом, можно выделить следующие основные клинические особенности психогенного головокружения.

1. Головокружение появляется спонтанно, но часто связано с особыми «перцептивными» стимулами (лестница, улица, большая площадь) или ситуациями, которые воспринимаются пациентами как провоцирующие факторы (метро, собрание и т.д.).

2. Головокружение возникает в положении стоя и во время ходьбы, несмотря на нормальное выполнение таких тестов на устойчивость, как проба Ромберга, «танцевальная ходьба», проба «стояния на одной ноге» и т.д. При психогенном головокружении, как правило, отмечается значительное уменьшение пошатывания в позе Ромберга при отвлечении внимания пациента.

3. Начало заболевания следует за периодом пережитого страха или эмоционального стресса и нередко возникает у лиц с врожденной неполноценностью вестибулярного аппарата.

4. Головокружение могут сопровождать тревога и тревожно-депрессивные расстройства.

5. Объективные клинические и параклинические признаки органической патологии при головокружении отсутствуют.

В лечении психогенного головокружения используют комплексную терапию, включающую как немедикаментозные, так и лекарственные методы [8]. Среди средств, применяемых для лечения депрессивных состояний, лежащих в основе психогенного головокружения, наиболее эффективны препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): одним из них является флувоксамин (феварин). Его рекомендуемая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно вечером). Постепенно доза повышается до уровня эффективной, составляющей обычно 100 мг. Доза подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение и может достигать 300 мг в сутки. Суточные дозы свыше 150 мг следует распределять на несколько приемов [2, 3, 6, 7]. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется принимать ежедневно по 100 мг препарата феварина раз в день.

Одновременно с базовой медикаментозной терапией начинают проведение сеансов психотерапии и вестибулярную реабилитацию. Комплекс вестибулярной программы включает упражнения, направленные

на тренировку и снижение возбудимости вестибулярного аппарата, обязательную дыхательную и общеукрепляющую гимнастику, занятия на тренажерах, основанные на принципе биологической обратной связи (БОС) с использованием стабилметрической платформы, и др.

Специальные компьютерные программы БОС разработаны для лечения пациентов с головокружением и нарушением равновесия. Они основаны на визуализации положения центра давления или управления определенными действиями посредством перемещения пациента. Задачей упражнения является удержание центра давления в области мишени. При этом больной должен, стоя на стабилметрической платформе перед монитором, посредством перемещения корпуса относительно стоп совмещать с мишенью свой центр давления, демонстрируемый ему на экране с помощью курсора, и перемещать мишень в определенный участок экрана или удерживать центр давления в центре мишени. Врач же, изменяя масштаб, может менять площадь опоры пациента, усложняя или упрощая его задачу.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами определена эффективность комплексной вестибулярной реабилитации у пациентов с психогенным головокружением. Проведено комплексное обследование и лечение 25 больных – 19 женщин и 7 мужчин в возрасте от 28 до 72 лет (средний возраст  $52,2 \pm 2,5$  года), обратившихся к неврологу МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с ведущей жалобой на головокружение. По результатам проведенного комплексного обследования у пациентов было диагностировано постуральное фобическое головокружение. Характерными были жалобы на неопределенные ощущения, обозначенные как «внутреннее головокружение», «туман в голове», состояние «легкого опья-

нения», чувство дереализации в пространстве, «дурноты», нарушение равновесия постоянного характера, ощущение падения, проваливания. В дальнейшем присоединялись жалобы на снижение внимания, быструю утомляемость, а также на сердцебиение, потливость, тошноту, страх удушья, отсутствие аппетита, нарушение сна и другие вегетативные расстройства.

При оценке неврологического статуса обращало на себя внимание отсутствие острой очаговой неврологической симптоматики, а также атактических нарушений при выполнении координаторных проб с интеллектуальной нагрузкой (счет, ответы на вопросы и др.). Клиническое обследование включало лабораторные методы, нейровизуализационное исследование (МРТ/ПКТ головного мозга), консультации врача-терапевта, офтальмолога, оториноларинголога. Все пациенты были консультированы психотерапевтом. Астеноневротические расстройства (F45.0 по МКБ-10) были диагностированы у 11 пациентов (44%), депрессивно-ипохондрические (F45.2) – у трех (12%), тревожно-невротические (F41.2) – у 7 (28%), соматоформная дисфункция, панические атаки (F45.3, F41.0) – у четырех (16%). По результатам проведенного стабилметрического исследования было выявлено, что имеются функциональные нарушения, характеризующиеся неустойчивостью в основной стойке позы Ромберга (табл. 1).

Тестирование по шкале Спилбергера позволило установить, что ситуативная тревожность в группе пациентов с центральным вестибулярным головокружением составила 38 баллов, в группе с фобическим постуральным головокружением – 54 балла. При оценке результатов тестирования по шкале Бека в группе пациентов с центральным вестибулярным головокружением показатель депрессии составил 18 баллов, в группе с фобическим постуральным головокружением – 42 балла.

Помимо терапии, включающей прием феварина в дозе 100 мг в сутки на протяжении всего периода госпитализации и занятий с психотерапевтом, всем

Таблица 1

### Результаты стабилметрического исследования пациентов с постуральным фобическим головокружением до реабилитации

Проба Ромберга		Min	Max	M±m
Смещение по оси X	открытые глаза	-18,50	15,70	-4,33±2,68
	закрытые глаза	-16,20	33,70	4,96±3,67
Смещение по оси Y	открытые глаза	-36,0	35,40	1,074±6,57
	закрытые глаза	-39,0	32,50	-0,57±6,18
Длина статокнезиограммы (L), мм	открытые глаза	305	2257	740,5±134,2
	закрытые глаза	282	1782	745,1±103,25
Энергия (Ei), Дж	открытые глаза	1	91	13,31±5,88
	закрытые глаза	1	72	12,68±4,53

пациентам проводилась вестибулярная реабилитационная программа, куда входили вестибулярная и дыхательная гимнастика, занятия на стабилметрической платформе. Курс лечения – 10 сеансов. В дальнейшем пациенты продолжали прием феварина под контролем психоневролога (психиатра, невролога) до 6-12 месяцев в зависимости от динамики состояния при лечении основного заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне комплексной вестибулярной реабилитации отмечалось улучшение состояния: уменьшалась выраженность головокружения, неустойчивости, отмечен достоверный ( $p \leq 0,01$ ) регресс субъективных неврологических симптомов. Обнаружено статистически значимое снижение реактивной и личностной тревожности на фоне реабилитационного лечения: выраженность реактивной тревожности уменьшилась с  $49,2 \pm 1,8$  до  $35,7 \pm 2,3$  балла, личностная тревожность – с  $53,8 \pm 1,5$  до  $37,6 \pm 1,6$  балла. Обнаружено достоверное

( $p \leq 0,01$ ) уменьшение депрессии при оценке по шкале Бека с  $15,5 \pm 0,7$  до  $11,4 \pm 0,5$  балла (табл. 2).

При контрольном стабилметрическом исследовании выявлено уменьшение показателя длины статокинезиограммы с  $803,62 \pm 126,84$  до  $594,04 \pm 100,92$  мм в положении «глаза открыты» и с  $843,19 \pm 108,14$  до  $658,15 \pm 115,7$  мм в положении «глаза закрыты». Отмечено статистически значимое уменьшение индекса энергии при удержании вертикального баланса: так, при открытых глазах индекс энергии уменьшился с  $16,55 \pm 6,37$  до  $10,34 \pm 5,45$  Дж, в положении «глаза закрыты» – с  $18,06 \pm 6,6$  до  $12,98 \pm 5,57$  Дж (табл. 3).

Таким образом, в результате комплексного лечения пациентов с психогенным головокружением, включающего помимо традиционного лечения вестибулярную реабилитацию, была выявлена положительная динамика в состоянии больных, регресс психоэмоциональных расстройств, уменьшение или полное исчезновение вестибулярных нарушений, о чем свидетельствуют и данные проведенных объективных исследований. Полученные результаты позволяют рекомендовать

Таблица 2

### Динамика показателей тревоги и депрессии у пациентов с фобическим постуральным головокружением на фоне комплексной реабилитации, баллы

Показатель	До лечения	После лечения	p
По шкале Бека	$15,5 \pm 0,7$	$11,4 \pm 0,5$	$\leq 0,01$
По шкале Спилберга:			
реактивная тревожность	$49,2 \pm 1,8$	$35,7 \pm 2,3$	$\leq 0,01$
личностная тревожность	$53,8 \pm 1,5$	$37,6 \pm 1,6$	$\leq 0,01$

Таблица 3

### Динамика показателей стабилметрии до и после комплексной реабилитации у пациентов с фобическим постуральным головокружением (проба Ромберга)

Показатель	До лечения	После лечения	p
X (глаза открыты)	$-2,37 \pm 3,0$	$-3,65 \pm 2,52$	$> 0,05$
X (глаза закрыты)	$3,99 \pm 3,2$	$-1,29 \pm 2,7$	$> 0,05$
Y (глаза открыты)	$-4,11 \pm 4,49$	$0,64 \pm 3,58$	$> 0,05$
Y (глаза закрыты)	$-6,45 \pm 4,31$	$-0,44 \pm 3,72$	$> 0,05$
L (глаза открыты)	$803,62 \pm 126,84$	$594,04 \pm 100,92$	$\leq 0,01$
L (глаза закрыты)	$843,19 \pm 108,14$	$658,15 \pm 115,72$	$\leq 0,01$
Ei (глаза открыты)	$16,55 \pm 6,37$	$10,34 \pm 5,45$	$\leq 0,05$
Ei (глаза закрыты)	$18,06 \pm 6,6$	$12,98 \pm 5,57$	$\leq 0,05$

Примечание: X – смещение центра давления по оси X; Y – смещение центра по оси Y; L – длина статокинезиограммы, мм; Ei – индекс давления, Дж.

данный комплекс занятий для реабилитации пациентов с постуральным фобическим головокружением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Брандт Т., Dieterich М., Штрупп М. Головокружение / пер. с англ. М.: Практика, 2009.
2. Дубницкая Э.Б. Опыт применения флувоксамина (феварина) при психогенных депрессиях // Психиат. и психофармакотер. 2005. №2 (7). С.77-78.
3. Костюкова Е.Г., Граненов Г.М., Андрейчик Л.А. и др. Сравнительная эффективность флувоксамина и амитриптилина при лечении умеренной и тяжелой депрессии // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С.305-315.
4. Мельников О.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения головокружения // Леч. врач. 2000. №9. С.1-4.
5. Неврология для врачей общей практики // под ред. А.М. Вейна. М., 2001. С.456-470.
6. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешева Е.С. Терапевтическое действие и эффективность феварина (флувоксамина) у больных с непсихотическими тревожными и апатоадинамическими депрессиями // Журн. неврол. и психиат. 2001. №8. С.19-24.
7. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Корнев А.Н. Сравнительная характеристика терапевтической эффективности нового поколения антидепрессантов из группы СИОЗС // Совр. психиат. 1998. №6. С.12-16.
8. Парфенов В.А. Диагноз и лечение при головокружении // Лечение забол. нерв. сист. 2009. №1. С.3-8.
9. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М., 2009.
10. Филатова Е.Г. Тревога в неврологической практике // Лечение нерв. бол. 2005. №1. С.7-14.
11. Andersson G., Yardley L. Time-series of the relationship between dizziness and stress // Scan. J. Psychol. 2000. V.41, No.1. P.49-54.
12. Bermack J.E., Debonnel G. The role of sigma receptors in depression // J. Pharmacol. Sci. 2005. V.97. P.317-336.
13. Brandt T., Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complaint. London: Springer, 2008.
14. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R. et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma (1) receptor ligands // Curr. Neuropharmacol. 2008. No.6. P.344-366.
15. Hashimoto K., Fujita Y., Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: role of sigma-1 receptors // Neuropsychopharmacology. 2007. V.32. P.514.
16. Hindmarch I., Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered // Hum. Psychopharmacol. 2010. V.25. P.193-200.
17. Huppert D., Kunihiro T., Brandt T. Phobic postural vertigo (154 patients): its association with vestibular disorders // J. Audiol. Med. 1995. V.4. P.97-103.
18. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: WHO, 1994.
19. Kishimoto A., Todani A., Miura J. et al. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report // Ann. Gen. Psychiatry. 2010. No.9. P.23.
20. Mehmet K. Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis and common causes // Neurologist. 2008. V.14, No.6. P.355-364.
21. Querner V., Krafczyk S., Dieterich M., Brandt T. Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance // Neurosci. Lett. 2005. V.285. P.21-24.
22. Staab J. Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety // Laryngoscope. 2003. V.113, No.10. P.1714-1716.
23. Vagnerova K., Hurn P.D., Bhardwaj A. et al. Sigma 1 receptor agonists act as neuroprotective drugs through inhibition of inducible nitric oxide synthase // Anesth. Analg. 2006. V.103. P.430-434.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

*Е.В. Русанова, А.Н. Наседкин, В.М. Свистушкин, Е.Н. Пыхтеева, Н.В. Загальская*

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проводилось изучение структуры, частоты встречаемости и концентрации микроорганизмов, вегетирующих на слизистой лакун небных миндалин. На основании полученных данных были определены приоритетные патогены: *Streptococcus* группы D и *E. faecalis*. Изучение обсемененности микроорганизмами слизистой миндалин позволило разработать критерии оценки эффективности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, нормофлора, дисбиоз, фотодинамическая терапия, оценка эффективности.

### MICROBIOLOGICAL CRITERIA TO ASSESS THE EFFICIENCY OF ANTIBACTERIAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

*E.V. Rusanova, A.N. Nasedkin, V.M. Svistushkin, E.N. Pychteyeva, N.V. Zagalskaya*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Investigation of the structure, incidence, and concentration of the microorganisms vegetating on the lacunal mucosa of the palatine tonsils was carried out. Based on the data obtained, the priority pathogens were determined: *Streptococcus* (group D) and *E. faecalis*. Studying the degree of lacunal mucosa sowing with microorganisms enabled elaboration of criteria to assess efficiency of the treatment applied.

**Key words:** chronic tonsillitis, normal flora, dysbiosis, photodynamic therapy, efficiency assessment.

### ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость хроническим тонзиллитом, по данным разных авторов, составляет от 9 до 16% [1]. Постоянный интерес к этой патологии обусловлен ее широкой распространенностью, преимущественным возникновением в детском, подростковом и молодом возрасте, а также тем фактом, что, по данным ВОЗ, более 100 соматических заболеваний иммунопатологического профиля с ведущим инфекционнозависимым токсико-аллергическим механизмом [7] могут быть сопряжены с хроническим тонзиллитом [5].

Небные миндалины представляют собой важные периферические образования иммунной системы, что определяет щадящую тактику в лечении их острого и хронического воспаления. Существует ряд методов консервативного лечения хронического тонзиллита, основой которых является санирующее действие на небные миндалины [6]. Новый эффективный способ

лечения воспалительных заболеваний – фотодинамическая терапия (ФДТ).

Целью исследования явилось изучение обсемененности микроорганизмами небных миндалин для оценки эффективности лечения методом ФДТ больных хроническим тонзиллитом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 56 пациентов с хроническим тонзиллитом. У всех больных до начала проведения ФДТ брали мазки со слизистой лакун небных миндалин. Первичный посев проб клинического материала осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% крови барана, желточно-солевой агар по Чистовичу, Сабуро, тиогликолевая среда [7]. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами [4], результаты выражали в колониеобразующих едини-

цах на тампон (КОЕ/тамп). Процент обсемененности проб рассчитывали как отношение количества выделенных культур к количеству проб с наличием роста. За нормальную обсемененность микроорганизмами данного биотопа принимали наличие на миндалинах *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *Micrococcus spp.*, *S. группы viridans*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Actinomyces spp.* [3, 8]. По структуре микробного пейзажа перечисленные микроорганизмы в норме составляют двух-трёхкомпонентные ассоциации в концентрации, не превышающей  $10^5$  КОЕ/мл. Лечение пациентов проводилось при использовании отечественного фотосенсибилизатора «Радохлорин». Облучали бесконтактным сканированием на расстоянии 0,2-0,4 см от поверхности миндалин световодом с конусовидной индикатрисой свечения. Облучение выполняли двумя или тремя полями, соответствующими площади светового пятна диаметром 0,7-0,8 см, в зависимости от размера поверхности миндалин. Полученная плотность мощности достигает 70-150 Дж/см<sup>2</sup>, что позволяет добиться запуска фотохимической реакции. Курс лечения составлял от одного (простая форма) до трёх (токсико-аллергическая форма) сеансов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования микрофлоры лакун миндалин 56 пациентов с хроническим тонзиллитом

при поступлении показали, что рост микроорганизмов обнаружен во всех наблюдениях. Выделенные микроорганизмы встречались преимущественно в ассоциациях, большинство из которых приходилось на двухкомпонентные. Средняя обсемененность составила 192%, т.е. практически каждая проба с ростом была обсеменена двумя видами микроорганизмов. Среди нормальных обитателей данной экониши преобладали зеленящие стрептококки. Всего на долю нормальных обитателей миндалин приходилось 107%. Частота встречаемости микроорганизмов, определяющих дисбиоз, составила 85%. Среди них наиболее часто выделялись *Streptococcus* группы D (*S. группы D*), далее следовали *E. faecalis* и *S. aureus*. Следует отметить, что дисбиоз наблюдался у 70% пациентов, из которых у 12% определялся сразу двумя условно-патогенными микроорганизмами.

На слизистой лакун небных миндалин преобладали грамположительные кокки, преимущественно стрептококки, но не было обнаружено  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы А, присутствующих в 15-46%, по мнению некоторых авторов [2, 3]. Данный факт подтверждает необходимость проведения микробиологического исследования в каждом конкретном случае, что может существенно влиять на тактику лечения указанного контингента больных.

Таким образом, у 70% пациентов с хроническим тонзиллитом при поступлении со слизистой миндалин высеваются условно-патогенные бактерии, не являющиеся нормальными представителями данной

Таблица 1

### Структура микробного пейзажа и частота встречаемости микроорганизмов у больных с хроническим тонзиллитом

Показатели	Частота встречаемости, %	Концентрация, КОЕ/мл
Рост в монокультуре	20	–
Рост в ассоциациях:	80	–
двухкомпонентные	67	–
трёхкомпонентные	13	–
Частота встречаемости микроорганизмов, определяющих нормоценоз		
Зеленящие стрептококки	56	$10^4$ - $10^6$
Коагулазонегативные стафилококки	27	$10^3$ - $10^6$
<i>Neisseria spp.</i>	24	$10^3$ - $10^6$
Всего	107	
Частота встречаемости микроорганизмов, определяющих дисбиоз		
Стрептококки группы D	39	$10^4$ - $10^9$
<i>S. aureus</i>	12	$10^3$ - $10^4$
<i>E. faecalis</i>	22	$10^4$ - $10^6$
Энтеробактерии*	5	$10^4$
<i>Candida</i>	7	$10^3$ - $10^4$
Всего	85	

\**E. coli*, *K. pneumoniae*.

экоиниши в концентрации  $10^3$ - $10^6$  КОЕ/тамп, каждая из которых может становиться потенциальным возбудителем заболевания или поддерживать хронический процесс.

По окончании лечения методом ФДТ после первичного исследования больные были объединены в группы по результатам эффективности проведенной терапии: 1-ю группу (25 человек) составили пациенты с высоким эффектом от лечения, 2-ю (12) – с удовлетворительным, 3-ю (10) – без эффекта. Во всех группах в равных соотношениях были представлены больные с простой и токсико-аллергической формой заболевания (табл. 1).

Сравнительный анализ результатов первичного микробиологического исследования показал, что рост микроорганизмов на слизистой лакун миндалин присутствует у всех пациентов (табл. 2). По мере ухудшения эффекта от проводимого лечения снижалась обсемененность монокультурами (с 32% в 1-й группе до 0 в 3-й) и возрастала ассоциациями как двух-, так и трехкомпонентными. Средняя обсемененность проб в 1-й группе составила 176%, во 2-й и 3-й возросла на 40 и 50% соответственно по сравнению с 1-й. Нормофлора лакун миндалин во всех трех группах не различалась по видовому и количественному составу.

Оценивая частоту встречаемости микроорганизмов (табл. 3), не являющихся нормальными обитателями миндалин, выявили, что если в группе с отличным результатом она составила 64%, то с удовлетворительным – 75, а без эффекта лечения – 141. S. группы D у пациентов 1-й группы обнаруживались в 48% случаев,

во 2-й и 3-й – вдвое реже, но возрастала их концентрация. Энтерококки и золотистый стафилококк в сравнении с 1-й группой встречались в 2 раза чаще во 2-й и в 3-4 раза – в 3-й. Вместе с частотой встречаемости увеличилась и концентрация выделенных микроорганизмов. Так, если в 1-й группе она составляла  $10^2$ - $10^3$  КОЕ/мл, то в 3-й –  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл. Следует отметить появление в 3-й группе энтеробактерий в концентрации  $10^4$  КОЕ/мл, представленных *E. coli* и *K. pneumoniae*, не встречающихся в 1-й и 2-й группах.

Таблица 2

### Структура микробного пейзажа у больных с хроническим тонзиллитом при поступлении

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Роста нет	0	0	0
Монокультуры, %	32	8	0
Ассоциации, %	68	92	100
двухкомпонентные	60	67	75
трёхкомпонентные	8	25	25
Средняя обсемененность проб, %	176	216	225

На основании приведенных данных можно заключить, что при обсеменённости слизистой лакун небных миндалин ассоциациями, в состав которых входят два и более представителя, не являющихся нормальными обитателями данной экониши (*S. группы D*, *E. faecalis*,

Таблица 3

### Микрофлора слизистой лакун миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом при поступлении: частота встречаемости и концентрация выделенных микроорганизмов

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	КОЕ/тамп	%	КОЕ/тамп	%	КОЕ/тамп	%
Микроорганизмы, являющиеся нормальными обитателями миндалин						
<i>S. группы viridans</i>	$10^3$ - $10^6$	56	$10^4$ - $10^6$	58	$10^3$ - $10^5$	50
Коагулазонегативные стрептококки	$10^3$ - $10^5$	36	$10^3$ - $10^6$	17	–	–
<i>Neisseria spp.</i>	$10^3$	12	$10^3$ - $10^4$	42	$10^3$ - $10^6$	50
Всего		104		117		100
Микроорганизмы, не являющиеся нормальными обитателями миндалин						
<i>S. группы D</i>	$10^3$ - $10^5$	48	$10^5$ - $10^9$	25	$10^5$ - $10^6$	25
<i>E. faecalis</i>	$10^3$	12	$10^4$ - $10^5$	34	$10^3$ - $10^6$	50
<i>S. aureus</i>	$10^2$ - $10^3$	4	$10^4$	17	$10^4$ - $10^5$	50
Энтеробактерии	–	–	–	–	$10^4$	16
<i>Candida</i>	–	–	$10^3$	8	–	–
Всего		64		85		141
Наличие дисбиоза, %		64		75		100

*S. aureus*, энтеробактерии) в концентрации, равной или превышающей  $10^5$  КОЕ/мл, метод ФДТ неэффективен. Наилучший результат достигнут в 1-й группе, где в структуре микробного пейзажа у 1/3 пациентов микроорганизмы встречались в монокультуре и в 40% случаев являлись нормальными обитателями данной экониши, а признанные возбудители обнаруживались в концентрации  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл.

### ВЫВОДЫ

1. На слизистой лакун небных миндалин в 70% случаев вегетируют микроорганизмы, не являющиеся нормальными обитателями данного биотопа.

2. Приоритетными патогенами хронического тонзиллита являются *S.* группы D и *E. faecalis*.

3. При наличии в составе ассоциаций двух и более микроорганизмов, не являющихся нормальными обитателями данной экониши (*S.* группы D, *E. faecalis*, *S. aureus*, энтеробактерии) в концентрации, равной или превышающей  $10^5$  КОЕ/мл, метод ФДТ неэффективен.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Исаев В.М.* Фотодинамическая терапия при лечении хронического гайморита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
2. *Крюков А.И., Товмасын А.С., Антонова Н.А.* и др. Роль бактериологического исследования в диагностике хронического тонзиллита // *Вестн. оторинолар.* 2008. №3. С.35-38.
3. *Микробиологический справочник для клиницистов / под ред. А.С. Быкова.* М., 2006. С.114.
4. *Определитель бактерий Берджи / пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина.* М.: Мир, 1997.
5. *Плужников М.С., Лавренева Г.В., Левин М.Я.* и др. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. СПб., 2005.
6. *Преображенский Б.С., Попова Г.Н.* Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними общие заболевания. М.: Медицина, 1970. 383 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.04.1985 №535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
8. *Хаснутдинова Л.М.* Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме // *ЖМЭИ.* 2006. №1. С.60-63.

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С РАЗНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ К СИНТЕЗУ ПИОЦИАНИНА

О.С. Жданова<sup>1</sup>, Е.П. Красноженов<sup>1</sup>, Э.А. Соснин<sup>2,3</sup>, Л.В. Гудкова<sup>4</sup>, А.В. Грицута<sup>1</sup>, И.М. Протас<sup>5</sup>, А.В. Ефиц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>2</sup>ФГБУН Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск

<sup>3</sup>ГОУ ВПО Томский государственный университет

<sup>4</sup>ОГАУЗ Томская областная клиническая больница

<sup>5</sup>Представительство ЭРБА Лахема в РФ, Москва

Определена чувствительность штаммов *P. aeruginosa* с разной способностью к синтезу пиоцианина к применяемым антибиотикам: карбенциллину, левофлоксацину, цiproфлоксацину, цефоперазону, имипенему, меропенему, амикацину и гентамицину. Обнаружена умеренная взаимосвязь между пигментообразованием и чувствительностью к антибиотикам для большинства препаратов и тесная – для аминогликозидов.

**Ключевые слова:** *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентность, пигментообразование.

### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS WITH DIFFERENT PIGMENT PRODUCTION ABILITY

O.S. Zhdanova<sup>1</sup>, E.P. Krasnozhenov<sup>1</sup>, E.A. Sosnin<sup>2,3</sup>, L.V. Gudkova<sup>4</sup>, A.V. Gritsuta<sup>1</sup>, I.M. Protas<sup>5</sup>, A.V. Efitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>Institute of High-Current Electronics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Tomsk

<sup>3</sup>Tomsk State University

<sup>4</sup>Tomsk Regional Hospital

<sup>5</sup>Erba Lachema Representatives in Russian Federation, Moscow

The sensitivity to different clinical antibiotics of *P. aeruginosa* strains with different ability for pigment production (Carbenicillin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Cefoperazone, Imipenem, Meropenem, Amikacin, Gentamicin) has been determined. The moderate statistical association between chromogenesis and sensitivity to antibiotics for the majority of preparations has been found out, close correlation being noted for aminoglycosides.

**Key words:** *P. aeruginosa*, antibiotic resistance, chromogenesis.

Актуальной темой современной медицины остаются внутрибольничные инфекции. Ведущее место в их общей структуре занимает синегнойная инфекция, возбудителем которой является *P. aeruginosa*. В последние 10 лет прослеживается тенденция к увеличению удельного веса заболеваний, вызванных этим микроорганизмом [3, 4, 5]. Нередко они характеризуются тяжелым течением и сопровождаются высокой летальностью. Широкое применение антибиотиков приводит к формированию резистентных штаммов, что значительно затрудняет проведение этиотропной терапии [10].

Одним из дифференциально-диагностических признаков, на который обращают внимание при ми-

кробиологической диагностике синегнойной инфекции, является способность микроорганизма синтезировать водорастворимый пигмент – пиоцианин. Это вещество относится к феназиновым соединениям, продуцируемым представителями рода *Pseudomonas*, и обладает широким спектром антибиотической активности, проявляющейся в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и грибов [9, 15]. Пиоцианин является одним из факторов вирулентности. В литературе имеются сведения о наличии прямой корреляции между способностью синегнойной палочки к синтезу пиоцианина и степенью ее патогенности. Инфекция, вызванная беспиг-

ментными штаммами, протекает легче, и возбудитель быстро элиминирует из организма хозяина [14]. Атипичные (беспигментные) формы возбудителя затрудняют постановку диагноза, препятствуя своевременному проведению лечебных и противоэпидемических мероприятий [4, 7, 11]. *P. aeruginosa* является крайне неприхотливым микроорганизмом с широкими адаптивными возможностями и способностью быстро формировать резистентность к антибиотикам. В такой ситуации беспигментные штаммы могут играть ведущую роль в формировании внутригоспитальных экovarов.

Целью настоящей работы является определение чувствительности к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* с разной способностью к синтезу пиоцианина и выявление оптического маркера, характеризующего чувствительность культуры к антибиотикам.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 50 штаммов синегнойной палочки, выделенных от больных с различной патологией на базе Томской областной клинической больницы. Идентификацию выделенных культур проводили на основании морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических свойств. На плотных питательных средах оценивали морфологию колоний, наличие бактериофага. Биохимические свойства определяли с помощью тест-систем NEFERMtest 24 (Эрба Лахема, Чехия).

У выделенных штаммов определяли наличие факторов патогенности, для чего делали посевы чистых культур на кровяной агар – для выявления гемолитической активности и на желточный агар – для обнаружения лецитиназной активности. Протеолитическую активность оценивали по стандартной методике [8]. Чувствительность к антибиотикам выявляли по стандартному диско-диффузионному методу, основанному на оценке диаметра зоны задержки роста исследуемого микроорганизма [12].

Наличие пигмента оценивали следующим образом: культуры в течение суток выращивали на мясо-пептонном агаре с добавлением 1% глицерина и 1% глюкозы для стимуляции синтеза пигмента. Затем чашки Петри с культурой заливали стерильной дис-

тиллированной водой и культивировали еще 2-3 суток, после чего суспензию фильтровали через бактериальные фильтры. Наличие пигментов определяли в фильтрате супернатанта с помощью спектрофотометрии. Спектр поглощения регистрировали на спектрофотометре StellaNetEPP2000-C25, совмещенном с опорным источником излучения SL5 UV-VIS на основе дейтериевой и накальной ламп. Наличие пигмента в фильтрате оценивали по характерным пикам поглощения.

Статистическая обработка проводилась с использованием системы программного обеспечения анализа базы данных Statistica 6.1 и программы Excel. Для выявления различий в антибиотикорезистентности использовали точный критерий Фишера с поправкой Йейтса, для выяснения взаимосвязи между пигментообразованием и антибиотикорезистентностью был применен коэффициент ассоциации Пирсона [10].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все выделенные культуры были представлены мелкими грамотрицательными палочками, расположенными парно. На мясо-пептонном агаре с глицерином часть штаммов образовывали мелкие (1÷2 мм) или средние (2÷3 мм), выпуклые или плоские бесцветные полупрозрачные колонии S- или R-формы, из них 58% были инфицированы бактериофагами, что проявлялось спонтанным лизисом культуры с появлением радужной пленки или без нее. Феномен «радужного лизиса» (появление на поверхности колоний плёнки, переливающейся в отражённом свете всеми цветами радуги) обусловлен спонтанным действием бактериофага и характерен для *P. aeruginosa*. Другие штаммы образовывали крупные плоские колонии R-формы и продуцировали пигменты, окрашивающие среду в бледно-зеленый, сине-зеленый, бурый и красный цвета (рис. 1). Некоторые из них также обнаруживали признаки «радужного лизиса».

В проведенных нами тестах биохимическая активность всех штаммов выражалась в положительной реакции на оксидазу, аргинин, глюкозу, фруктозу, маннитол, ксилозу, галактозу, нитраты, нитриты, гамма-глутамилтрансферазу и цитрат Симонса. Отрицательная реакция наблюдалась на индол, уреазу, ли-



Рис. 1. Пигменты, продуцируемые *P. aeruginosa*

зин, инозитол, сахарозу, фосфатазу,  $\beta$ -галактозидазу,  $\beta$ -глюкозидазу, NAG, целлобиозу, эскулин, лактозу, мальтозу, трегалозу. Таким образом, на основании морфологических, культуральных, тинкториальных и биохимических признаков было установлено, что все фенотипы выделенных культур соответствовали виду *Pseudomonas aeruginosa* и обладали гемолитической, лецитиназной и протеолитической активностью.

При проведении спектрофотометрического анализа 16 фильтратов, окрашенных в интенсивный сине-зеленый цвет, определялись полосы поглощения с максимумами в области 251, 309-312, 367-378, 685-690 нм (рис. 2), что соответствует пикам поглощения пиоцианина, приводимым в литературе для «чистого» пиоцианина: 239, 312, 379, 690 нм [2]. Неточное совпадение пиков поглощения в нашем исследовании может быть связано с присутствием в фильтрате белковых продуктов метаболизма и тем, что штаммы, как правило, синтезируют несколько пигментов одновременно [13]. Фильтраты, полученные от беспигментных штаммов, имели пик поглощения в области 276-280 нм (таких оказалось 12), что, вероятно, связано с наличием в фильтратах белковых продуктов, которые активно поглощают излучение с длинами волн  $\lambda < 300$  нм (преимущественно белки) [1]. Бактериальные фильтраты остальных штаммов окрашивали среду в бледно-зеленый, бурый и красный цвета, при этом регистрировались пики поглощения соответственно 251, 276-280 и 251, 367-378, 520 нм. Еще четыре фильтрата, которые были получены от беспигментных штаммов, не имели каких-либо пиков поглощения.

По результатам спектрофотометрического анализа все штаммы по их способности синтезировать пиоцианин были разделены на две группы. Первую составили 16 штаммов, в фильтратах от которых были обнаружены пики поглощения, характерные для пиоци-

анина. Во вторую включены 12 беспигментных штаммов, в фильтратах от которых регистрировался один пик поглощения в области 276-280 нм.

В ходе исследования определяли чувствительность выделенных штаммов *P. aeruginosa* к рекомендованным антибиотикам [12], отличающимся высокой природной антипсевдомонадной активностью к  $\beta$ -лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам. Результаты оценки резистентности исследуемых штаммов к антибиотикам представлены на рис. 3.

Все беспигментные штаммы и подавляющее большинство штаммов, продуцирующих пигмент, имели резистентность к карбенициллину. При этом достоверных различий чувствительности штаммов этих групп к препарату выявлено не было. Это может быть связано с широкой распространенностью резистентности *P. aeruginosa* к карбенициллину. Этот антибиотик имеет минимальное клиническое значение для лечения синегнойной инфекции, но, тем не менее, относится к дополнительным препаратам, рекомендованным для оценки чувствительности [12].

Высокую резистентность к цефалоспорином третьего поколения проявили также беспигментные штаммы. Все представители этой группы оказались устойчивы к цефоперазону, 92% – к цефтазидиму. Столько же штаммов проявляли резистентность к карбапенемам. Среди штаммов, продуцирующих пиоцианин, резистентных к цефалоспорином оказалось менее половины (31%), а количество устойчивых к имипенему и меропенему было достоверно меньше: 25 и 19% соответственно. Более высокая чувствительность к меропенему может объясняться его большей активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Чувствительность штаммов синегнойной палочки к  $\beta$ -лактамам зависит от степени их псевдомонадной активности и

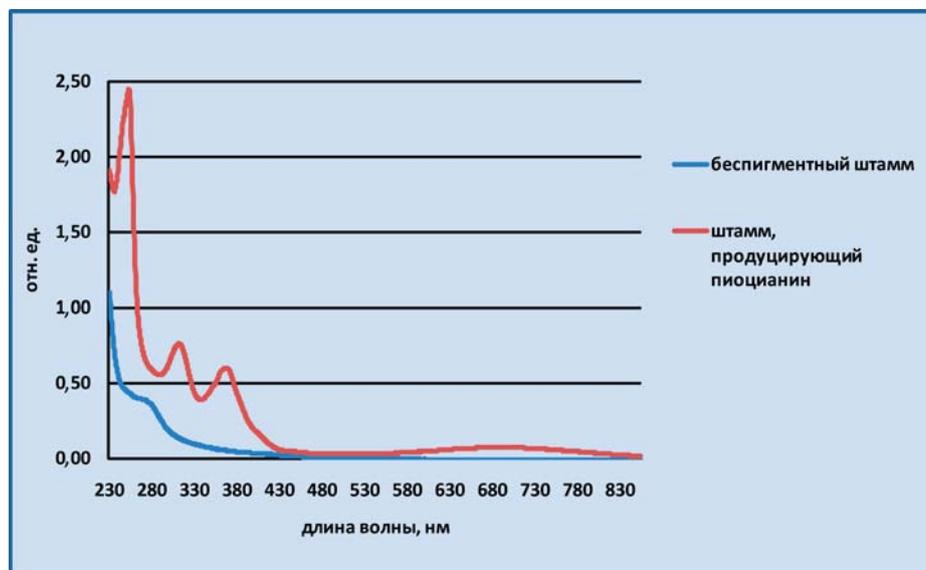


Рис. 2. Спектры поглощения фильтратов

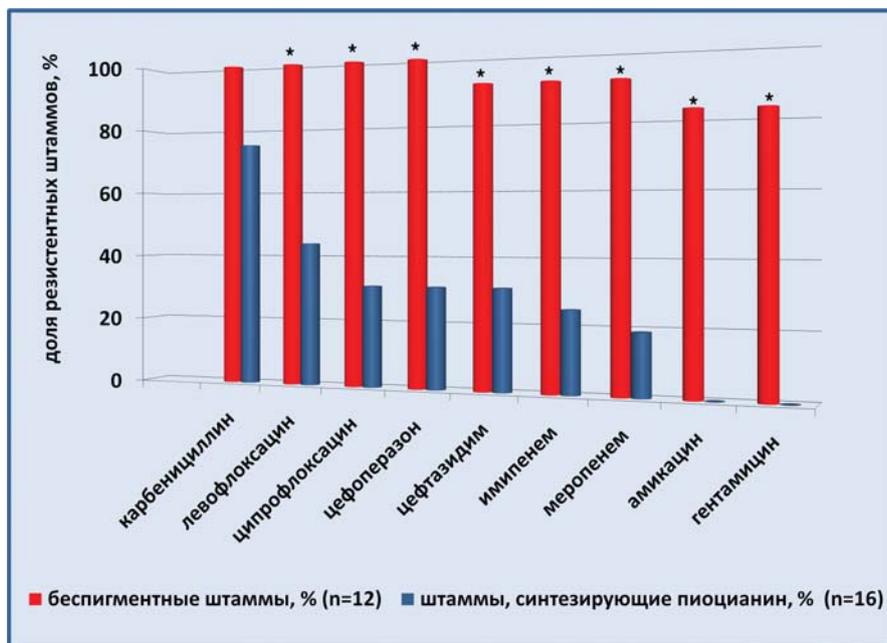


Рис. 3. Частота встречаемости штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к антибиотикам (\* $p < 0,05$ )

убывает в ряду – карбапенемы, цефалоспорины третьего поколения, карбенициллин [11]. В нашем исследовании такая тенденция была общей для обеих групп штаммов. Вместе с тем наиболее ярко она проявилась в группе, состоящей из штаммов, продуцирующих пиоцианин.

Механизмы резистентности к  $\beta$ -лактамам наиболее часто связывают с изменением проницаемости наружной мембраны клеточной стенки, синтезом  $\beta$ -лактамаз, модификацией пенициллинсвязывающих белков, приводящей к снижению аффинности к  $\beta$ -лактамам, активным выведением антибиотиков из клетки [11, 12].

В отношении фторхинолонов (левофлоксацина и ципрофлоксацина) беспигментные штаммы *P. aeruginosa* проявили 100% устойчивость. Механизм резистентности к фторхинолонам связывают с наличием системы их активного выведения из цитоплазмы. Нередко среди грамотрицательных микроорганизмов отмечают полную перекрестную резистентность между этими препаратами [12]. Иной профиль резистентности к фторхинолонам сложился в группе пигментообразующих культур. Так, наименьшую устойчивость они проявляли к ципрофлоксацину (31%), что может быть объяснено максимальной активностью этого препарата в отношении псевдомонад [11].

Подавляющее большинство беспигментных штаммов (83%) проявляли резистентность к аминогликозидам – амикацину и гентамицину. При этом наблюдалась перекрестная устойчивость. Интересно, что среди пигментообразующих все штаммы оказались чувствительными к этим препаратам. Устойчивость к аминогликозидам у *P. aeruginosa* может быть вызвана, прежде все-

го, ферментативной инактивацией антибиотиков, снижением проницаемости наружной или цитоплазматической мембраны, значительно реже – модификацией мишени. Беспигментные штаммы, как и штаммы, продуцирующие пиоцианин, проявляли 100% чувствительность к полимиксину, что обусловлено недоступностью этого антибиотика на территории РФ [12].

Обращает на себя внимание высокая частота проявления феномена «радужного лизиса» в группе беспигментных штаммов – 58% (8 штаммов). Эти штаммы отличались устойчивостью сразу к 9 антибиотикам (ко всем, кроме полимиксина). Два штамма этой группы проявляли резистентность к 8 препаратам и были чувствительны к одному из карбапенемов, по одному штамму оказались резистентными к 7 и 6 препаратам, сохраняя чувствительность в первом случае только к аминогликозидам, а во втором – к аминогликозидам и цефтазидиму.

Из 16 штаммов, синтезирующих пигмент, «радужный лизис» обнаружен только у двух, один из которых проявлял чувствительность ко всем препаратам, за исключением карбенициллина, а второй – к карбенициллину и фторхинолонам. Среди остальных штаммов четыре оказались чувствительными ко всем антибиотикам, четыре проявляли резистентность к карбенициллину и один был промежуточным по цефтазидиму. Еще четыре штамма оказались устойчивыми к трём препаратам в разной комбинации – карбенициллину и двум фторхинолонам (два штамма), карбенициллину и цефалоспорином третьего поколения (один штамм), карбенициллину, имепенему и левофлоксацину (один штамм), и по одному штамму встречались резистент-

ные к четырем (карбенициллину, цефалоспорином третьего поколения, фторхинолонам), 5 (карбенициллину, цефалоспорином третьего поколения и карбопенемам), 6 (карбенициллину, цефалоспорином третьего поколения, карбопенемам и левофлоксацину) и 7 (карбенициллину, цефалоспорином третьего поколения, карбопенемам и фторхинолонам) антибиотикам.

Наличие и силу связи между качественными признаками (в нашем случае пигментообразованием и антибиотикорезистентностью) отражает коэффициент ассоциации  $r_A$  [10]. Чтобы выяснить, существует ли взаимосвязь между ними и какова ее сила, нами был проведен статистический анализ связи, результаты которого представлены в таблице.

#### Сопоставление пигментообразования с чувствительностью к различным антибиотикам (сила ассоциации)

Антибиотик	Коэффициент ассоциации, $r_A$	Уровень статистической значимости, $p$
Карбенициллин	0,250	0,1851
Левофлоксацин	0,519	0,0061
Цефтазидим	0,531	0,0049
Имипенем	0,589	0,0018
Цефоперазон	0,623	0,001
Ципрофлоксацин	0,623	0,001
Меропенем	0,649	0,0006
Гентамицин	0,785	<0,0001
Амикацин	0,785	<0,0001

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована способность разных штаммов синегнойной палочки к синтезу пиоцианина и определена их чувствительность к антибиотикам. Проведен анализ зависимости между антибиотикорезистентностью и пигментообразованием. Обнаружена умеренная ассоциативная связь между пигментообразованием и чувствительностью к антибиотикам для большинства препаратов, тесная взаимосвязь отмечена для аминогликозидов. Для выяснения причины такой взаимосвязи необходимы дополнительные исследования. В литературе имеется указание на то, что появление беспигментных штаммов может быть связано с влиянием антибиотиков [6]. К сожалению, в доступных источниках научной литературы мы не обнаружили исследований, посвященных детальному изучению этого вопроса. Надеемся, что наша работа в некоторой мере восполняет этот пробел.

Не вызывает сомнений, что высокая частота возникновения резистентности к антибиотикам беспигментных штаммов в отсутствие надежных способов идентификации может играть важную роль в форми-

ровании внутрибольничных штаммов синегнойной палочки. В такой ситуации становится очевидной необходимость использования диагностических систем, обеспечивающих высокую степень надежности идентификации выделенных культур.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. М.: Высш. школа, 1989. 214 с.
2. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика / пер. с англ. М.: Мир, 1991. 299 с.
3. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация *Pseudomonas spp.* и сходных микроорганизмов // Инфекц. антимикроб. тер. 2003. №1. С.170-177.
4. Илюкевич Г.В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой // Мед. новости. 2004. №12. С.3-8.
5. Коршунова Г.С. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации // Эпидемиол. вакцинопрофилактик. 2007. №1. С.4-5.
6. Лямин А.В. Особенности биологических свойств и факторов патогенности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из разных источников // Аспирант. вестн. Поволжья. 2010. №3-4. С.220-223.
7. Мороз А.Ф., Анциферова Н.Г., Баскакова Н.В. Синегнойная инфекция / под ред. А.Ф. Мороз. М.: Медицина, 1988. 256 с.
8. МУК 4.2.2602-10. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Методические указания (утв. Роспотребнадзором 21.04.2010). М., 2010.
9. Пыж А.Э., Никандров В.Н. Вклад сине-зеленых пигментов *Pseudomonas aeruginosa* в гемолитическую активность культуральной жидкости // Журн. микробиол. 2011. №1. С.19-25.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
11. Сидоренко С.В., Резван С.П., Стерхова Г.А., Грудина С.А. Госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*. Распространение и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиот. химиотер. 1999. №3. С.25-34.
12. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: Триада, 2004. 312 с.
13. Feklistova I.N., Maksimova N.P. Obtaining *Pseudomonas aeruginosa* strains capable of overproduction of phenazine antibiotics // Microbiology. 2008. V.77, No.2. P.207-212.
14. Price-Whelan A., Dietrich L.E.P., Newman D.K. Rethinking «secondary» metabolism: physiological roles for phenazine antibiotics // Nat. Chem. Biol. 2006. V.2, No.2. P.71-78.
15. Veessenmeyer J.L., Hauser A.R., Lisboa T. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: evolving translational strategies // J. Crit. Care Med. 2009. V.37, No.5. P.1777-1786.

# Идентификация бактерий – экономим время, бережем качество

## ИНДОКСИЛтест (полоски)

Полоски ИНДОКСИЛтест предназначены для быстрого обнаружения *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter* sp. по их ацетатэстеразной активности (время инкубации при комнатной температуре – 5-30 минут). Появление голубого цвета в диагностической зоне полоски свидетельствует о положительной реакции и демонстрирует наличие ацетатэстеразной активности у исследуемого микроорганизма.

## Бета-лактамтест (полоски)

Диагностические полоски Бета-лактамтест предназначены для быстрого выявления активности бактериальной бета-лактамазы ацидиметрическим методом, который эффективен для определения у стафилококков, нейссерий и гемофилов (время инкубации при комнатной температуре – 5-60 минут). Бета-лактамаза гидролизует бензилпенициллин, содержащийся в зоне полоски. Гидролиз на полоске выявляется смещением pH и изменением цвета ацидиметрического индикатора в полоске.

## ИНДОЛтест

ИНДОЛтест предназначен для определения образования индола в результате утилизации триптофана бактериями, обладающими триптофаназной активностью, в частности, *E. coli*, для разделения индолположительных и индолотрицательных штаммов; также служит необходимым тестом для некоторых наборов для идентификации (время инкубации при комнатной температуре – 5 минут).



## ОФтест

ОФтест предназначен для быстрого (в течение 4 часов) определения ферментативного метаболизма глюкозы на модифицированной среде Хью-Лейфсона (время инкубации при 37°C – не более 4 часов). ОФтест помещен в лунки стриппированных микротитровальных планшетов, что позволяет ставить тест даже для одной культуры.



Erba Lachema s.r.o.

Представительство Erba Lachema в Российской Федерации, 109029, РФ, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, корп. 15, этаж 5, тел./факс +7 (495) 755 55 80 или 755 78 51, тел./факс +7 (495) 755 78 81 или 755 78 92, [www.eralachema.ru](http://www.eralachema.ru)

ЗАО «Эрба Рус»

Офис в г. Москве: 109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32/15, офис 503, тел./факс +7 (495) 755 55 80 или 755 78 51, тел./факс +7 (495) 755 78 81 или 755 78 92, e-mail: [lachema@mail.ru](mailto:lachema@mail.ru), [www.eralachema.ru](http://www.eralachema.ru)

Офис в г. Пушино: 142290, г. Пушино (Московская область), пр. Науки, д. 5, тел./факс: +7 (4967) 33-05-30, 33-05-24, e-mail: [lachema@rambler.ru](mailto:lachema@rambler.ru), [www.eralachema.ru](http://www.eralachema.ru)

UA: Представительство Erba Lachema в Украине 08083, Украина, г. Киев, проспект Науки, д. 94/5, кв. 46, тел./факс +38 (044) 525-38-41, +38 (044) 331-21-37, e-mail: [pashkevich@lachema.com.ua](mailto:pashkevich@lachema.com.ua), [www.lachema.com.ua](http://www.lachema.com.ua)



# МЕДИЦИНА МОЖЕТ БЫТЬ НЕДОРОГОЙ И ЭФФЕКТИВНОЙ



Эндопротез синовиальной жидкости **NOLTREX**  
инъекционная терапия остеоартроза



Антибактериальный гидрогель **ARGIFORM**  
перманентный филлер для контурной пластики



Водосодержащий биополимер **DAM+**  
коррекция стрессового недержания мочи у женщин  
и пузырно-мочеточкового рефлюкса у детей



ЗАО «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
«БИОФОРМ» ПРИГЛАШАЕТ  
ВРАЧЕЙ К СОТРУДНИЧЕСТВУ  
ПО ВЕДЕНИЮ СОВМЕСТНОЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

## ТКАНЕВАЯ И КЛЕТОЧНАЯ РЕАКЦИЯ СИНОВИАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПОЛИМЕРНОГО ВИСКОПРОТЕЗА «НОЛТРЕКС» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

А.Б. Шехтер<sup>1</sup>, В.В. Зар<sup>2</sup>, В.П. Волошин<sup>2</sup>, В.В. Лопатин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>3</sup>ЗАО Научный центр «Биоформ», Москва

Изучена реакция синовиальной оболочки и хряща 20 кроликов на введение 1 мл полимерного геля «Нолтрекс» в полость скакательного сустава. Сделан вывод о биологической инертности и безопасности нолтрекса при его введении в полость сустава.

**Ключевые слова:** остеоартрит, остеоартроз, синовиальная жидкость, полиакриламидный гель, нолтрекс.

### TISSUE AND CELL REACTION OF THE SYNOVIAL MEDIA TO INTRAARTICULAR INJECTION OF POLYMER VISCOPROSTHESIS "NOLTREX" IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

A.B. Shekhter<sup>1</sup>, V.V. Zar<sup>2</sup>, V.P. Voloshin<sup>2</sup>, V.V. Lopatin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>3</sup>Research Center "Bioform", Close corporation, Moscow

Reaction of synovial membrane and cartilage on 1 ml of polymer gel «NOLTREX» injected into the cavity of jumping joint of 20 rabbits was investigated. Biological inertness and safety of noltrex injected into the joint cavity was established.

**Key words:** osteoarthritis, osteoarthrosis, synovial fluid, polyacrylamide gel, noltrex.

#### ВВЕДЕНИЕ

В структуре ортопедических заболеваний остеоартрит занимает лидирующие позиции. Считается, что к 60-летнему возрасту 1/2 популяции страдает дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов [1, 5, 6, 9]. Среди неоперативных или малоинвазивных методик лечения остеоартрита можно выделить основные: введение в сустав биополимера – солей гиалуроновой кислоты, пероральное или парентеральное применение глюкозамина или хондроитин сульфата и артроскопический дебридмент.

Обоснованием для применения полимера гиалуроновой кислоты послужила теория вискоапплементации [7]. Доказан факт уменьшения вязкости синовиальной жидкости и плотности гиалинового хряща у пациентов с остеоартритом в результате деполимеризации гиалуронана и его дефектного синтеза синовиоцитами [8]. Логичным является предложение о введении в полость инертного вещества неболо-

гического происхождения, не подвергающегося разрушению гиалуронидазой. Таким материалом может являться вязкий полиакриламидный гель (ПААГ), обладающий способностью к набуханию [3]. Такой гель был разработан в 2001 г. и выпускается под торговой маркой «Нолтрекс». В физических опытах была доказана идентичность вязкостных характеристик геля и естественных свойств синовиальной жидкости здорового организма [4]. Теоретически при взаимодействии с синовиальной жидкостью гель способен улучшить её физические характеристики, не подвергаясь разрушению со стороны ферментов синовиальной среды.

Целью работы явилось изучение реакции тканей скакательного сустава экспериментальных животных на инъекционное введение нолтрекса, применяемого в ортопедии для замещения вязкостных свойств синовиальной жидкости суставов у пациентов с остеоартрозом [2].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 20 беспородных кроликах-самцах с массой тела 3-4 кг. Животных содержали в стандартных условиях вивария на стандартном рационе, все манипуляции производили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. В полость правого скакательного сустава вводили 1,0 мл геля «Нолтрекс», левый служил контролем. Объем полости коленного сустава человека в 100-150 раз больше аналогичного сустава кролика, поэтому доза геля у животного превышала предполагаемую дозу у человека (2,5 мл) в 40-60 раз.

После введения в наркоз (5% кетамина гидрохлорид в дозе 50 мг/кг) пунктировали сустав иглой 23G в углу, образованном наружным отделом суставной щели и собственной связкой надколенника. В полость сустава вводили нолтрекс шприцем из упаковки. Выведение из опыта путём передозировки тиопентала натрия и дроперидола проводили через 1, 3, 7, 14 суток, 1, 2, 3, 6, 14 месяцев после инъекции материала. На протяжении опыта регистрировали общее состояние, поведение, массу тела, ректальную температуру. Для цитологического исследования делали мазки содержимого суставной полости (геля и синовиальной жидкости). Мазки фиксировали в метаноле, окрашивали по Романовскому-Гимзе, вычисляли соотношение клеток. Ткани для гистологического и гистохимического исследования фиксировали в 70% этаноле, заливали в парафин; срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толуидиновым синим, проводили PAS-реакцию и реакцию Браше на РНК. Контролем являлись ткани конралатерального сустава.

Абсорбционная способность образцов исходного ПААГ и геля, на 6-й месяц извлечённого из сустава, исследована на спектрометре ИК-Фурье Magna-IR 750 (Nicolet, США) со спектральным разрешением  $2 \text{ см}^{-1}$  в области волнового числа  $4000 \div 400 \text{ см}^{-1}$ . Образцы наносили на пластинку KBr и подсушивали для уменьшения содержания воды с целью исключения помех водного спектра. Полученные кривые спектров сопоставляли между собой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий статус животных восстанавливался в течение суток, потеря веса составляла в среднем  $124 \pm 16,2 \text{ г}$ . Вес возвращался к исходному на 3-4-е сутки, двигательная активность не страдала.

**Макроскопическое изучение.** В первые сутки суставная полость содержала прозрачную субстанцию, в которой гель и синовиальная жидкость представляли единый субстрат. Вязкость субстанции была выше, чем у синовиальной жидкости в контрольном суставе, и схожа с вязкостью интактного геля. Синовиальная оболочка имела обычную структуру, без воспалительных признаков, хрящевая пластинка не изменена. Че-

рез 7-14 и 30 суток количество геля уменьшалось, вязкость субстанции снижалась. Синовиальная оболочка и хрящ также не имели признаков патологических изменений.

**Цитологическое исследование внутрисуставной среды.** Через сутки в мазке из опытного сустава гель имел вид гомогенной метакроматично окрашенной толуидиновым синим массы на малом увеличении и мелкозернистой – на большом, что говорит о возможном образовании комплекса между гелем и синовиальной жидкостью, т.к. отдельно они не выявляются. Общее число клеток значительно выше, чем в контроле (в среднем 16,6 в поле зрения против 2,5 в контроле). Преобладал фагоцитирующий гель клетки (76,3% от общего количества) с вакуолями и мелкими включениями геля в цитоплазме. В клеточной резорбции геля участвовали выселяющиеся из крови макрофаги и имеющие макрофагальное происхождение менее крупные синовиоциты типа А. Выявлялись нефагоцитирующие синовиоциты, макрофаги моноцитидного типа без активного фагоцитоза и лимфоциты. Нейтрофильных лейкоцитов в абсолютном и процентном отношении было больше, чем в контроле, но не выше 3,3%, что говорит об отсутствии значимого воспалительного процесса (рис. 1).

На третьи сутки гель морфологически не менялся. Общее количество клеток незначительно увеличилось и составило 18,4 в поле зрения. Подавляющее большинство элементов (85,8%, из них 74,2 – фагоцитирующие синовиоциты, 11,6 – макрофаги) представляли собой фагоцитирующие клетки округлой или овальной формы с округлыми ядрами и большим ободком цитоплазмы с многочисленными вакуолями; клетки были в 1,5-2 раза крупнее синовиоцитов в контроле (рис. 2,а). Меньше становилось нефагоцитирующих синовиоцитов и неактивных моноцитидных макрофагов. Содержание лимфоцитов и нейтрофилов менялось мало – воспалительный процесс не усиливался.

На 7-е сутки в мазке элементы геля имели гомогенную структуру с очагами вакуолизации и фибриллизации (начало лизиса геля). Общее количество клеточных элементов вдвое уменьшилось (8,5 в поле зрения, 62,3% из них – фагоцитирующие синовиоциты и макрофаги). Постепенно нормализовался клеточный состав (см. рис. 1). На 14-е сутки увеличились области, где гель мелко вакуолизирован, встречались крупные вакуоли. Возрастало количество активных макрофагальных клеток (12,2%), отличных от фагоцитирующих синовиоцитов (58,1%). Отмечены единичные клетки с вытянутой цитоплазмой, похожие на фибробласты (рис. 2,б).

Через месяц общее количество клеток снизилось до 5,4 в поле зрения. Большинство их являлось обычными синовиоцитами (51,2%), что говорило о дальнейшей нормализации внутрисуставной среды.

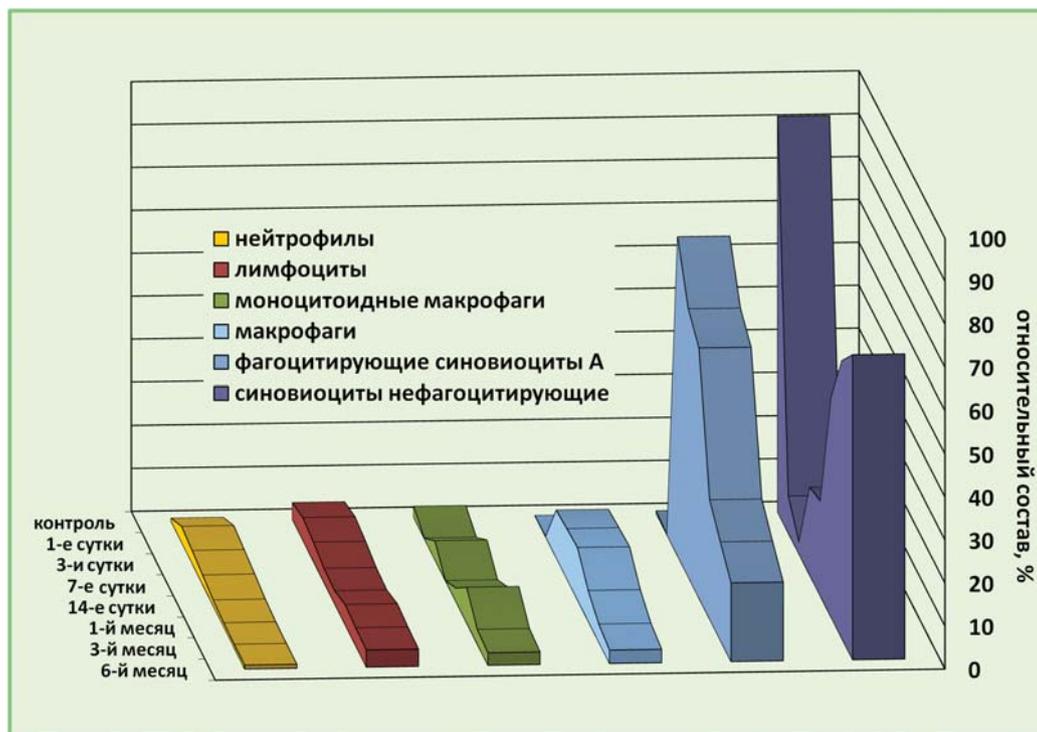


Рис. 1. Диаграмма клеточного состава синовиальной жидкости контрольного и опытного суставов в динамике

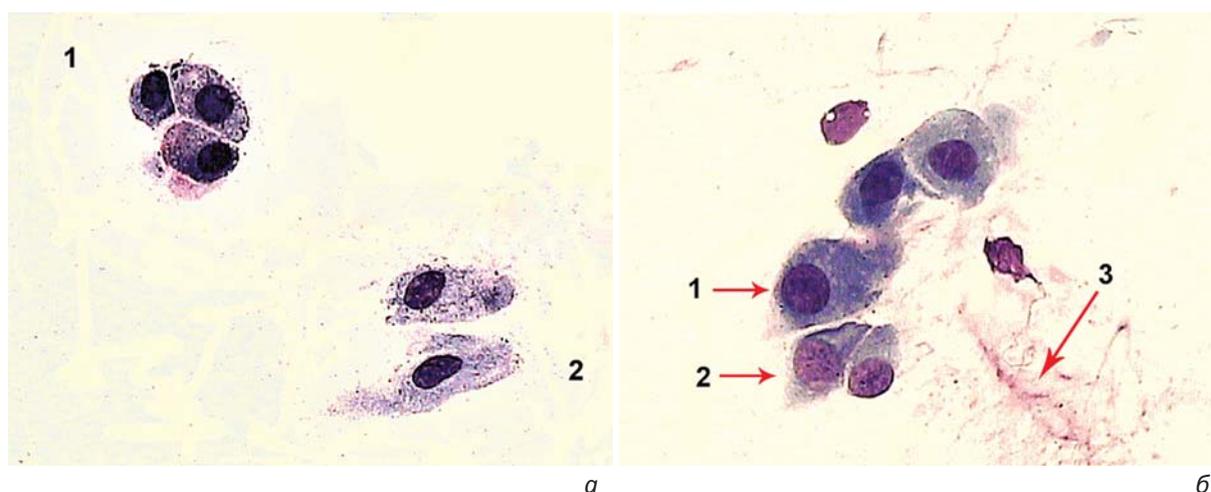


Рис. 2. Цитограмма синовиальной жидкости: а – третьи сутки: клетки, фагоцитирующие гель – синовиоциты А (1) и крупные макрофаги (2); б – 14-е сутки: крупные макрофагальные клетки (1), активные и неактивные синовиоциты (2), остатки вакуолизированного геля (3). Окраска по Романовскому–Гимзе.  $\times 900$

Нейтрофилы составляли всего 0,9%, что сопоставимо с контролем (0,7%); нормализовалось содержание лимфоцитов, снизилось число фагоцитирующих синовиоцитов (27,8%) и макрофагов (7,1%). Через 3-6 месяцев клеточный состав приближался к контролю (см. рис. 1).

Таким образом, через 1-3 суток гель сохранял гомогенность, с 7-х суток в нём начинался частичный лизис, который усиливался к 14-м суткам и завершился к 3-6-му месяцу. Экстраполируя данные эксперимента, можно сделать вывод, что в условиях человеческого

организма лизис, скорее всего, будет завершаться в сроки от 7 до 21 месяца (метаболизм организма кроликов значительно выше).

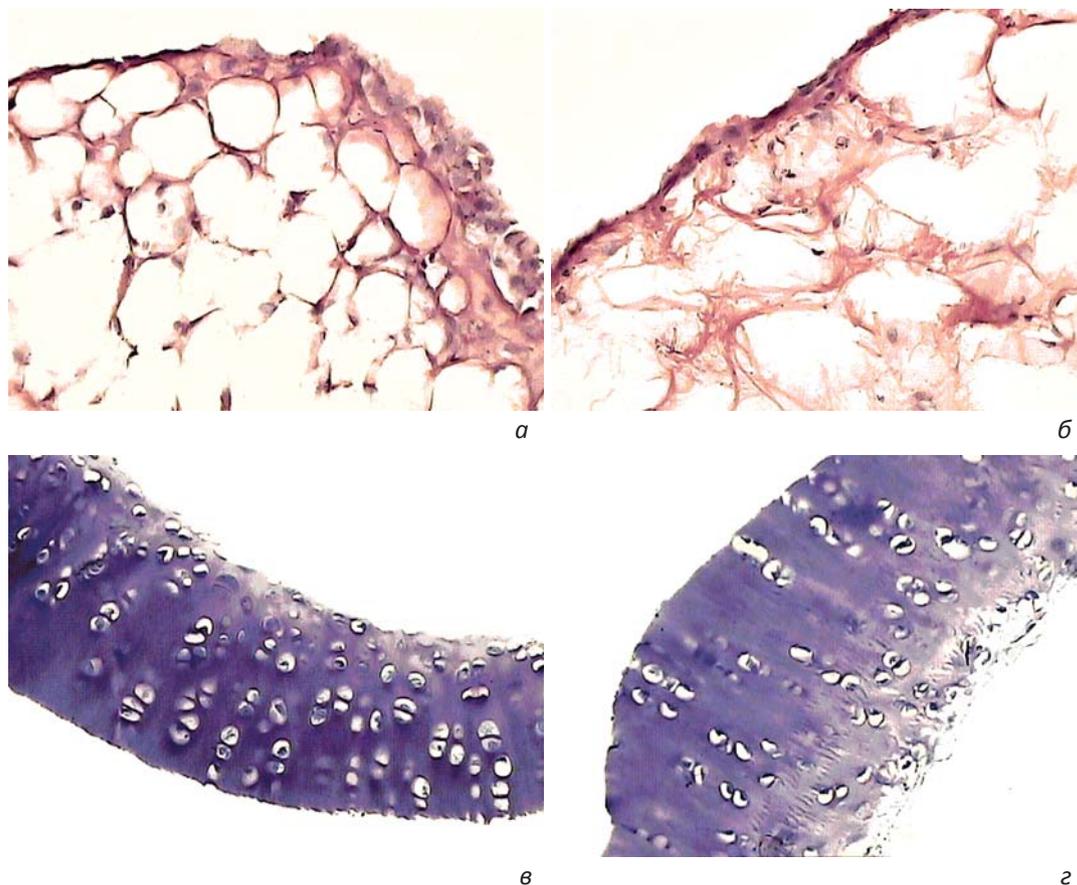
**Гистологическое и гистохимическое исследование синовиальной оболочки и суставного хряща.** Через 1-3 суток в синовиальной оболочке не было заметного воспаления, тканевая реакция состояла из очаговой гиперплазии синовиоцитов (за счёт А-клеток). На 3-7-е сутки у части животных формировались небольшие очаги утолщения кроющего слоя синовиоцитов

(рис. 3,а), в них происходила резорбция геля без усиления воспалительной реакции. Отсутствовала заметная сосудистая реакция, в синовиоцитах была увеличена зернистость PAS+ и содержание РНК, что говорило об усилении фагоцитарной и биосинтетической активности клеток (рис. 3,а). Суставной хрящ практически не изменён в сравнении с контролем, не наблюдалась дистрофия клеток и матрикса, содержание гликозаминогликанов – высокое. На 14-30-е сутки воспалительные явления не проявлялись, очаги гиперплазии синовиоцитов оставались у отдельных животных, структура синовиальной оболочки в основном приближалась к норме (рис. 3,б). Хрящевая ткань, как и ранее, по сравнению с контролем не имела изменений (рис. 3,в,г).

К третьему месяцу в большинстве случаев структура синовиальной оболочки полностью приходила в норму. Через 14 месяцев изменений в оболочке по сравнению с контролем не выявляли. Гистохимическое исследование не показало отличий от контроля в содержании РНК и синтезе кислых гликозаминогликанов в синовиоцитах, что говорило о сохранности

их синтетической функции. Суставной хрящ в опыте по структурным и гистохимическим особенностям не имел отличий от контроля. Питание хрящевой ткани частично осуществляется через диффузию веществ из синовиальной жидкости, поэтому отсутствие дистрофических изменений показывало, что введение геля в сустав не отражалось на метаболизме тканей.

**Инфракрасная спектроскопия исходного и удалённого из сустава геля.** На рис. 4 приведены ИК-спектры исходного и использованного геля, сопоставление которых позволяет увидеть дифференцирующие признаки в волновой области  $1700 \div 1500 \text{ см}^{-1}$ , т.е. полос колебаний амидной группы «Амид I» и «Амид II». Полоса «Амид I» в спектрах первичных и вторичных амидов лежит в области  $1690 \div 1600$  и  $1570 \div 1515 \text{ см}^{-1}$ . После нахождения в организме в спектре геля уменьшилась по интенсивности полоса  $1607 \text{ см}^{-1}$  и выросла полоса  $1542 \text{ см}^{-1}$ , что объясняет переход первичных амидов в полимерной цепи во вторичные. Данный факт доказывает образование комплекса полимерной структуры ПААГ с синовиальной жидкостью.



**Рис. 3.** Гистологическая картина синовиальной оболочки и хрящевой ткани суставов: а – третьи сутки: локальное утолщение слоёв синовиоцитов за счёт пролиферации клеток, увеличение количества макрофагальных А-клеток; б – 30-е сутки: одно-двухрядный слой синовиоцитов, синовиальная оболочка без изменений; в – суставной хрящ в опыте: высокое содержание гликозаминогликанов в межклеточном матриксе, дистрофия хондроцитов, хондробластов и матрикса отсутствует, отличий от контроля нет; г – контроль: интактный хрящ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

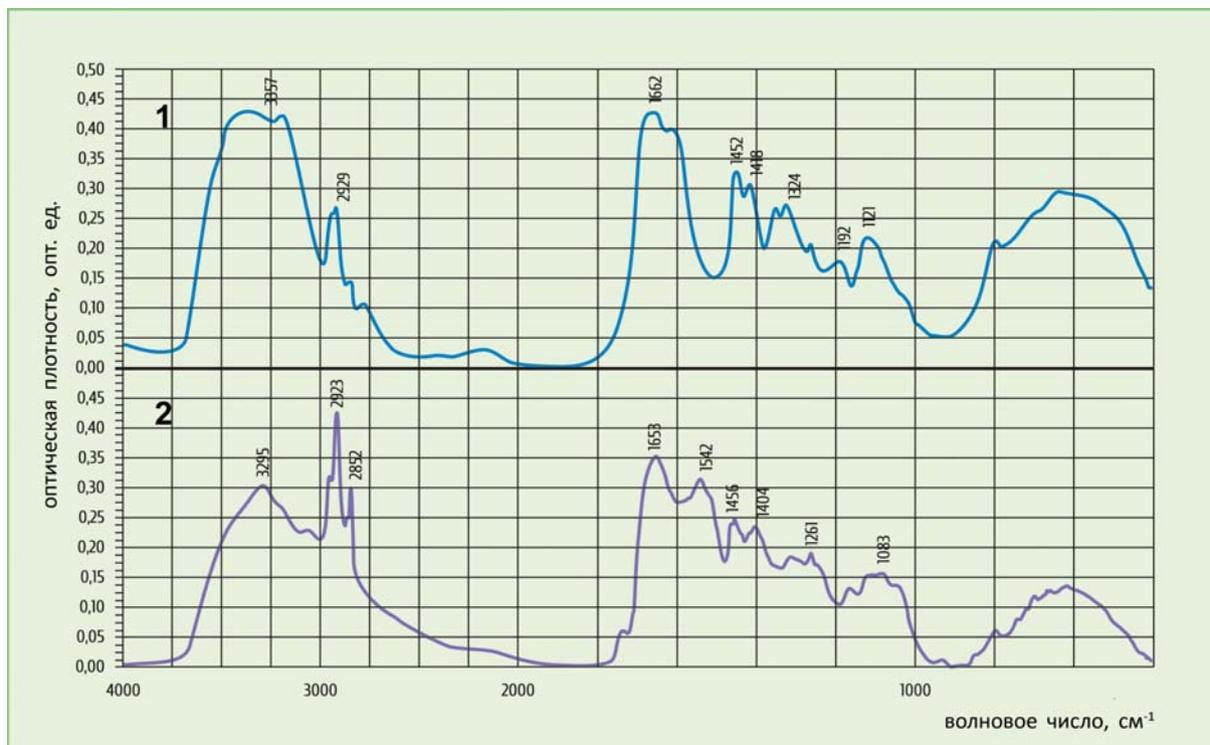


Рис. 4. ИК-спектроскопия исходного геля (1) и образца, извлечённого из сустава (2)

## ВЫВОДЫ

1. Внутрисуставное введение геля «Нолтрекс» не приводит к развитию воспаления синовиальной оболочки и дистрофии хрящевой ткани.

2. Тканевая реакция на введение геля в сустав минимальна и состоит из очаговой гиперплазии синовиоцитов и выселения в суставную полость макрофагов и фагоцитирующих синовиоцитов типа А, которые постепенно резорбируют гель.

3. Гель образует с синовиальной жидкостью комплексное соединение, не ухудшающее метаболизм суставных тканей. При этом нолтрекс является матрицей, способной удерживать синовиальную оболочку в суставной сумке.

4. Получены доказательства тканевой совместимости и безопасности полиакриламидного геля «Нолтрекс» при его инъекционном введении в полость сустава.

5. Медленная резорбция геля ставит его в выгодное положение по сравнению с быстроэлиминирующимися препаратами солей гиалуроновой кислоты и объясняет преимущества применения ПААГ в инъекционном лечении пациентов с остеоартрозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в VIII класс

МКБ-10, в популяции взрослого населения РФ за 2000-2010 гг. // Науч.-практ. ревматол. 2012. №3. С.10-12.

2. Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов М.Д. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения полиакриламидного геля «Нолтрекс» при лечении пациентов с гонартрозом // Альманах клин. мед. 2012. №27. С.18-27.
3. Лопатин В.В. и др. Набухание полиакриламидных гелей медицинского назначения // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2005. №7. С.1187-1195.
4. Лопатин В.В., Белоненко В.Н., Зар В.В., Аскадский А.А. Сравнительное исследование механического поведения суставной жидкости человека и полиакриламидных гидрогелей в зависимости от давления // Пласт. массы. 2004. №7. С.24-29.
5. Маколкин В.И. и др. Коксартроз – вопросы этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений и новых подходов к лечению // Тер. арх. 2007. №1. С.81-85.
6. Хитров Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема наличия сопутствующих заболеваний // Тер. арх. 2005. №12. С.59-64.
7. Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 1993. V.39. Suppl. P.3-9.
8. Holmes M.W.A. et al. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size // Biochemical J. 1988. V.250. P.435-441.
9. Pereira D. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // Osteoarth. Cartilage. 2011. V.19, No.11. P.1270-1285.

## ТРАНСЛЯЦИОННАЯ КЛЕТочНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ У УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**В.А. Федулкина<sup>1</sup>, А.В. Ватазин<sup>1</sup>, А.В. Кильдюшевский<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2</sup>,  
Р.О. Кантария<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>ФГБУ ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова

Представлен первый отечественный опыт применения трансляционной клеточной иммунотерапии у реципиентов после аллотрансплантации трупной почки. Приведен анализ клинических, лабораторных и иммунологических данных, а также результаты протокольной биопсии трансплантата на 30-е и 180-е сутки после операции. Выявлены клиничко-лабораторные, иммунологические и гистологические преимущества у больных основной группы. Установлены некоторые механизмы, раскрывающие возможности формирования иммунологической толерантности.

**Ключевые слова:** аллотрансплантация трупной почки, острое отторжение почечного аллотрансплантата, трансляционная клеточная иммунотерапия, протокольная биопсия почечного аллотрансплантата.

### TRANSLATIONAL CELLULAR IMMUNOTHERAPY FOR CADAVERIC KIDNEY ALLOGRAFT IN UROLOGICAL PATIENTS

**V.A. Fedulkina<sup>1</sup>, A.V. Vatazin<sup>1</sup>, A.V. Kildyushevskiy<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2</sup>, R.O. Kantaria<sup>1</sup>, A.B. Zulkarnayev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>V.I. Shumakov Federal Research Centre of Transplantation and Artificial Organs

The first domestic experience of translational cellular immunotherapy application in recipients of cadaveric renal allograft is presented. We present the analysis of the clinical, laboratory and immunological data and also the results of transplant protocol biopsy on the 30th and 180th days after transplantation. Clinical, laboratory, immunological, and histological benefits in patients of the main group were revealed. As a result, some mechanisms that explain the possibility to form immunological tolerance were established.

**Keywords:** allotransplantation of cadaveric kidneys, acute rejection of renal allograft, translational cellular immunotherapy, protocol renal allograft biopsy.

### ВВЕДЕНИЕ

Предупреждение и лечение острого отторжения почечного аллотрансплантата (ПАТ) остаются одними из наиболее важных проблем трансплантологии, требующих своего решения [14]. Частота и тяжесть перенесенных острых реакций отторжения имеют прямую корреляцию с потерей массы действующих нефронов и с длительностью выживания трансплантата [9]. Частота развития острого отторжения ПАТ остается весьма значительной и составляет от 23,1 до 32,5%, некупируемые кризы отторжения развиваются у 3,2-12,4% пациентов [1]. Почти половина всех неудач при аллотрансплантации трупной почки (АТП) обусловле-

на отторжением, и большая часть реципиентов имеет по крайней мере один эпизод острого отторжения в течение первых двух лет после трансплантации [4].

На сегодняшний день медикаментозная иммуносупрессия является единственным и безальтернативным методом предупреждения и лечения реакции острого отторжения ПАТ. Оптимизация схем иммуносупрессии позволила значительно снизить частоту и риск развития осложнений [3], однако острое отторжение остаётся важнейшей проблемой трансплантологии [9].

Современная иммуносупрессия является неспецифической. Пациенты имеют существенный риск активизации оппортунистических инфекций и развития

или прогрессирования онкологических заболеваний. К тому же могут возникать побочные эффекты, не связанные с непосредственным иммуносупрессивным действием препаратов, а именно нефротоксичность циклоспорина и такролимуса, а также диабетические последствия применения такролимуса [16]. Кроме того, указанные препараты, как известно, лишь подавляют иммунный ответ на аллотрансплантат, но не способствуют развитию иммунологической толерантности по отношению к нему [2, 8]. В этом смысле глобальная иммуносупрессия, предотвращающая острое отторжение, одновременно с этим может ингибировать регуляторные механизмы, важные для поддержания толерантности к чужеродному антигену. Текущие субклинические травмы трансплантата, возникающие в результате неспособности современных препаратов для иммуносупрессии к формированию толерантности, в конечном итоге, к сожалению, приводят к хроническому отторжению и потере пересаженного органа [13]. В этой связи дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых комбинаций иммуносупрессивных препаратов остаются в настоящее время главной стратегией предупреждения и лечения реакции острого отторжения и продления жизни трансплантата [3]. Современная терапия, включающая большие дозы кортикостероидов и антилимфоцитарные препараты, позволяет полностью купировать это осложнение только в 80% случаев. Именно эти факторы определяют непрекращающийся поиск новых иммуносупрессивных агентов и совершенствование тактики и стратегии их применения.

Все это послужило основанием для разработки нами нового адаптивного (от англ. *to adopt* – воспринимать) метода ведения больных после трансплантации почки, получившего наименование «трансляционная клеточная иммунотерапия» (ТКИ)<sup>1</sup>. Одним из компонентов данного метода является уже известная во всем мире экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), которая представляет собой иммуномодуляторный способ лечения Т-клеточно-опосредованных заболеваний. Ее важным преимуществом перед медикаментозной терапией являются теоретические и практические предпосылки, указывающие на способность метода к формированию иммунологической толерантности, в частности, при трансплантации органов и тканей.

ЭФХТ зарекомендовала себя во всем мире как успешный и эффективный метод иммунотерапии. В ее основе лежит воздействие активированных ультрафиолетовым светом молекул специфического фотосенсибилизатора на лимфоциты крови. Метод был предложен в 1987 г. группой исследователей Йельского университета во главе с профессором Эдельсоном в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи [10, 15]. Эф-

фективность ЭФХТ подтверждена на основании принципов доказательной медицины при таких вариантах лейкозов, как грибковидный микоз и синдром Сезари, реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке аллогенных стволовых гемопоэтических клеток у больных с гемобластомами [6], трансплантации сердца [15].

Известны результаты нескольких исследований с участием в общей сложности до 50 пациентов, перенесших АТПП, где курсы ТКИ были с успехом использованы для купирования устойчивых эпизодов острого отторжения. При этом авторы пришли к заключению, что ТКИ может иметь значение в качестве адъювантной терапии или как метод выбора для предотвращения отторжения при пересадке солидного органа [5, 7, 12]. Имеются также единичные публикации о применении данного метода в качестве профилактики острого отторжения ПАТ [11]. Вместе с тем весьма противоречивы и неоднозначны данные о патогенетических механизмах терапевтического действия ТКИ. Прежде всего, неясным остается механизм индукции толерантности иммунной системы к чужеродным антигенам.

Представленные данные явились основанием для дальнейшего изучения проблемы тканевой толерантности при трансплантации почки путем создания новой теоретической иммуномодулирующей концепции. В ее основе лежит использование ТКИ как одного из вариантов адаптивной клеточной иммуномодуляции с целью формирования механизмов устойчивого адаптивного иммунного ответа к аллоантигенам. Протокол исследования утвержден решением Ученого совета МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и получил одобрение локального этического комитета.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 40 пациентов после АТПП, которые являлись реципиентами парных трансплантатов, полученных от 20 доноров. В число больных основной группы (n=20) вошли 12 мужчин в возрасте от 31 до 56 лет (в среднем 45 лет) и 8 женщин в возрасте от 27 до 50 лет (в среднем 33 года), получавшие стандартную медикаментозную иммуносупрессивную терапию в сочетании с ТКИ. Группу сравнения (n=20) составили 12 мужчин в возрасте от 21 до 55 лет (в среднем 35 лет) и 8 женщин в возрасте от 37 до 48 лет (в среднем 43 года), которые являлись реципиентами парных основной группе трансплантатов и получали только общепринятую медикаментозную иммуносупрессивную терапию. Причинами ТХПН у реципиентов ПАТ в обеих группах явились практически идентичные, в большинстве своем, урологические заболевания: хронический пиелонефрит (по 9 пациентов в каждой группе), хронический гломерулонефрит (по 5 пациентов), поликистоз почек (по четыре), гипертоническая нефропатия в сочетании с инфравезикальной обструкцией (четыре

<sup>1</sup> Патент РФ №2401671 от 12.03.2009 г.

пациента основной группы). У двух больных группы сравнения диагностирован антифосфолипидный синдром. Длительность заместительной почечной терапии перед трансплантацией у пациентов основной группы составила в среднем 2,1 года, в группе сравнения – 2,4 года. Индекс совместимости доноров и реципиентов в основной группе составил 8 (4; 13), в контрольной этот показатель оказался недостоверно выше – 9 (5; 13). Процедуры ТКИ проводились пациентам основной группы в первые две недели после трансплантации почки с кратностью 2 раза в неделю, в последующие две недели – 1 раз в неделю, в течение второго месяца – 1 раз в две недели, 1 раз в течение третьего месяца, и завершались одной процедурой на 180-е сутки после трансплантации. В качестве фотосенсибилизатора использовался аммифурин в дозе 1 мг/кг массы тела, который пациент принимал за два часа до проведения процедуры. Сеансы ТКИ проводили по модифицированной нами стандартной методике ЭФХТ на аппарате UVAR XTS (Terakos, США). Выделение мононуклеарных клеток проводили из 0,5 ОЦК, ресуспендировали их в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и в присутствии 8-метоксипсоралена (UVADEX) подвергали ультрафиолетовому облучению в световом диапазоне А (320-400 нм), после чего клетки реинфузировали пациенту. Гистологическое исследование биопсийного материала выполняли в ФГБУ ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова (Е.С. Столяревич) в соответствии с классификацией острого отторжения трансплантата Banff 2007 г. [13]. Иммунофенотипические исследования проводили в иммунологической лаборатории Московского городского центра СПИД Департамента здравоохранения г. Москвы (руководитель центра – д-р мед. наук А.И. Мазус, руководитель лабораторного отдела – А.Я. Ольшанский) методом проточной цитометрии с использованием аппарата Cytomics FC 500 (Beckman Coulter). Предподготовка осуществлялась на автоматической станции TQ-rprep. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализа-

торе Sysmex ICX-21. Выполнялось сравнение исследуемых групп на различных этапах лечения, а также сравнение с группой здоровых доноров на исходном этапе. Статистический анализ иммунологических параметров проводили с использованием программы Statistica v.6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических и лабораторных данных на 30-е сутки после АТПП не выявил существенных преимуществ в основной группе по сравнению с контрольной. Более достоверная разница была отмечена через 6 месяцев после трансплантации (табл. 1).

Видно, что через 6 месяцев после АТПП скорость клубочковой фильтрации в контрольной группе имела тенденцию к уменьшению и составляла в среднем  $31,5 \pm 11,7$  мл/мин, а в основной – тенденцию к повышению, в среднем  $59,6 \pm 23,0$  мл/мин ( $p=0,006$ ). Через 6 месяцев в группе сравнения азотемия и протеинурия имели четкую тенденцию к нарастанию. Напротив, в основной группе они имели явную тенденцию к снижению.

У четырех из 16 пациентов (25%), получавших только медикаментозную иммуносупрессию без ТКИ (контрольная группа), которым в ранние сроки после АТПП была выполнена протокольная биопсия, диагностировано острое отторжение трансплантата. У одного пациента группы сравнения через 6 месяцев после АТПП при биопсии диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз, у двоих – хроническая трансплантационная нефропатия III стадии. В свою очередь, ни у одного пациента из 19, которым выполнена протокольная биопсия ПАТ, получавших ТКИ, не диагностировано острое отторжение трансплантата, изменения соответствовали остаточным явлениям острого канальцевого некроза на 30-е сутки после АТПП или начальным проявлениям хронической трансплантационной нефропатии I-II стадии на 180-е сутки (табл. 2).

Таблица 1

### Лабораторные данные пациентов на 30-е и 180-е сутки после АТПП

Параметр	Сутки	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
Мочевина крови, ммоль/л	30-е	$15,2 \pm 8,8$	$14,4 \pm 5,8$	$>0,05$
	180-е	$12,4 \pm 4,6$	$15,3 \pm 9,4$	$>0,05$
Креатинин крови, ммоль/л	30-е	$0,22 \pm 0,1$	$0,17 \pm 0,06$	$>0,05$
	180-е	$0,15 \pm 0,06$	$0,2 \pm 0,1$	$>0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	30-е	$55,2 \pm 33,0$	$36,1 \pm 17,0$	$>0,05$
	180-е	$59,6 \pm 23,0$	$31,5 \pm 11,7$	$0,006$
Суточная протеинурия, г/сут	30-е	$0,92 \pm 0,8$	$0,92 \pm 0,7$	$>0,05$
	180-е	$0,3 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,4$	$>0,05$

## Результаты протокольной биопсии ПАТ пациентов на 30-е и 180-е сутки после АТПП

Диагностические категории	Основная группа		Контрольная группа	
	30-е сутки (n=20)	180-е сутки (n=18)	30-е сутки (n=20)	180-е сутки (n=17)
Тяжелый острый канальцевый некроз	8	0	3	0
IA Banff	0	0	1*	0
IB Banff	0	0	0	1*
IIA Banff	0	0	0	0
IIB Banff	0	0	1**	0
III Banff	0	0	1*	0
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	0	0	0	1**
Хроническая трансплантационная нефропатия I-II стадии	1	5	0	1
Хроническая трансплантационная нефропатия III стадии	0	0	0	2*

\*изменения, угрожавшие функциональному состоянию почечного трансплантата и потребовавшие дополнительной терапии;

\*\*изменения, повлекшие за собой трансплантатэктомю.

В качестве иллюстрации приведем результаты протокольной биопсии, выполненной на 30-е сутки после трансплантации двум больным, которым пересажены почки от одного донора. У больного контрольной группы (рис. 1,а) отмечается отек интерстиция, резкая диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами с умеренной тенденцией к инвазии в канальцы (тубулит до 5-7 клеток на сечение канальца). В отдельных канальцах отмечается неравномерное снижение высоты эпителия за счет частичной утраты щеточной каймы и некроза отдельных тубулоцитов. В других канальцах – дистрофия эпителия. Перитубулярные капилляры расширены, содержат воспалительные клетки. В артериях отмечается артерио-

склероз. У больного основной группы с применением ТКИ обнаружена небольшая очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами без явлений тубулита (рис. 1,б), что соответствует острому канальцевому некрозу.

Динамика изменения активности молекулы коактивации CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах, имеющих фенотип CD3+CD4+CD28+CD45RO-, в процессе лечения у больных после трансплантации почки и у здоровых людей представлена в табл. 3. Для объективизации полученных результатов мы объединили исходные иммунологические параметры двух групп больных.

При анализе коэкспрессии CD28 в норме у здоровых людей было выявлено, что эта молекула пред-

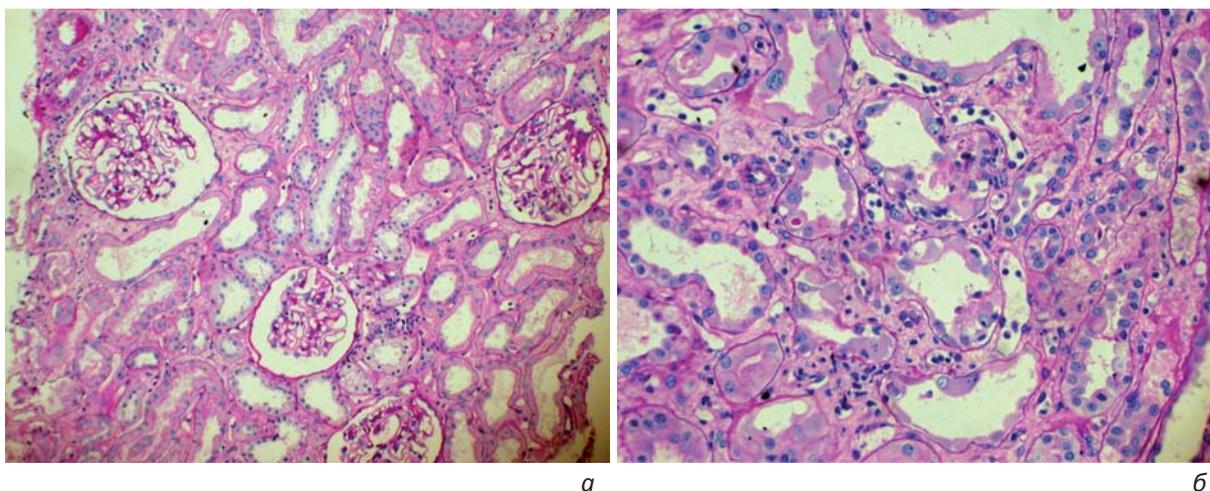


Рис. 1. Результаты биопсии ПАТ пациентов: а – контрольной группы; б – основной группы

### Динамика изменения активности молекулы коактивации CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах в процессе лечения у больных после трансплантации почки и у здоровых людей

Группы пациентов	Наивные хелперные Т-лимфоциты, коэкспрессирующие CD28, %	MFI (средняя интенсивность флуоресценции), ед.
Здоровые (n=11)	96,6±3,23	33,7±22,7
Больные на четвертые сутки после АТПП (n=36)	57,7±18,2	22,7±6,0
Больные на 30-е сутки после АТПП:		
контрольная группа (n=18)	52,7±23,2	19,6±7,0
основная группа (n=18)	34,5±11,4	16,8±5,1

ставлена на поверхности практически всего пула наивных хелперных Т-лимфоцитов (96,6±3,23%). Однако плотность ее экспрессии подвержена значительной вариабельности, что отражается значением MFI. Это указывает на то, что в норме регуляция процессов активации зависит от степени выраженности CD28 на наивных лимфоцитах, отражающей функциональную активность этого рецептора.

В результате воздействия иммуносупрессивной терапии на четвертые сутки после трансплантации количество клеток, экспрессирующих коактивационные молекулы CD28, было почти в 2 раза меньше, чем в норме у здоровых людей. При этом плотность их коэкспрессии на наивных лимфоцитах уменьшалась пропорционально количеству этих клеток, что подтверждалось прямой достоверной корреляционной зависимостью MFI и процентом клеток, экспрессирующих эти маркеры ( $r=0,58$ ,  $p=0,01$ ). Это указывает на то, что иммуносупрессивная терапия не обладает избирательным действием в отношении подавления активности второго коактивационного сигнального пути активации Т-клеточного рецептора.

Через 30 дней после трансплантации в контрольной группе больных не происходило существенного изменения как количества клеток, экспрессирующих молекулы коактивации, так и плотности их коэкспрессии. Значительная вариабельность этих показателей в течение первого месяца лечения после трансплантации может свидетельствовать о разной степени чувствительности иммунных рецепторов к иммуносупрессивным препаратам у разных пациентов.

В то же время в основной группе больных с включением в стандартный протокол иммуносупрессивной терапии курса ТКИ было обнаружено выраженное и статистически достоверное уменьшение как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы, так и плотности присутствия этих рецепторов на наивных хелперных Т-лимфоцитах (рис. 2, 3).

При этом вариабельность полученных результатов была значительно меньше, чем в группе контроля.

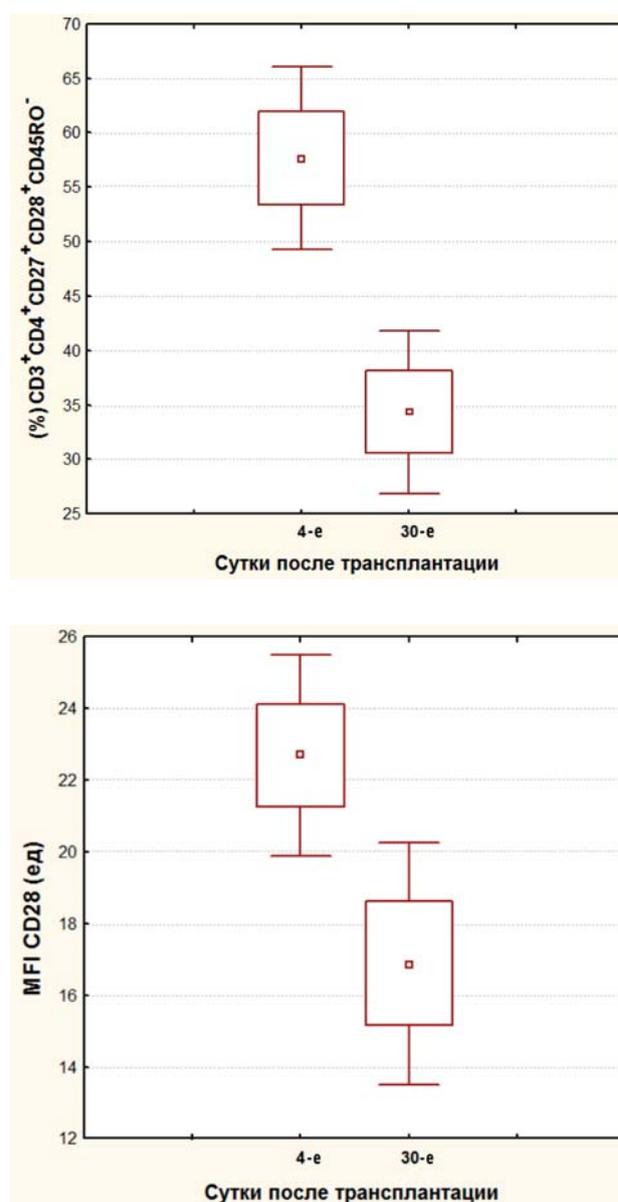


Рис. 2. Динамика коэкспрессии CD28 на наивных CD4<sup>+</sup> лимфоцитах у реципиентов основной группы

Это могло свидетельствовать об универсальности и большей чувствительности данного метода лечения в отношении ингибирования коактивационных молекул на наивных Т-лимфоцитах, что в меньшей степени зависит от индивидуальных особенностей пациента.

При анализе экспрессии Т-клеточных линейных антигенов было установлено, что в результате иммуносупрессии на четвертые сутки после трансплантации у всех пациентов отмечалось снижение общего количества Т-лимфоцитов и сокращение хелперной субпопуляции, в результате чего иммунорегуляторный индекс (ИРИ) составлял в среднем 1,4 ед. Все это указывало на наличие иммунодефицитного состояния (табл. 4).

Через 30 дней после иммуносупрессии в контрольной группе происходило равномерное увеличение экспрессии как хелперной, так и супрессорной субпопуляции; в результате ИРИ практически не изменялся и составлял в среднем 1,5 ед., что свидетельствовало о продолжающемся иммунодефицитном состоянии. Можно предположить, что, несмотря на проводимую медикаментозную иммуносупрессивную терапию, функциональная активность эффекторного звена иммунной системы остается на прежнем уровне.

В основной группе через 30 дней после трансплантации с включением в стандартный иммуносупрессивный протокол ТКИ наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов и снижение количества эффекторных цитолитических Т-клеток. Относительное количество таких клеток в контрольной группе через 30 дней после трансплантации увеличилось на 17%, а в основной, с дополнительным включением ТКИ, уменьшилось на 18,6%. Таким образом, разница экспрессии эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов в двух группах составила 35,6%, а ИРИ возрос в среднем до 2,6 ед.

Анализ полученных данных показал, что ранний посттрансплантационный период сопровождается выраженным изменением Т-клеточного звена им-

мунитета с преобладанием дефицитного состояния, обусловленного лекарственной иммуносупрессией. На 30-е сутки после трансплантации на фоне продолжающейся иммуносупрессии иммунодефицитное состояние сохранялось. При этом экспрессия рецептора CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах, через который реализуется второй сигнальный путь активации Т-клеточного рецептора, не изменялась. Полученные данные указывают на определенные недостатки существующей современной концепции преодоления механизмов реакции острого отторжения трансплантата и особенно индукции иммунологической толерантности к антигенам донорского органа при помощи лекарственных иммуносупрессивных препаратов.

Результаты проведенных исследований позволяют охарактеризовать ТКИ как индуктор процессов толерантности к антигенам гистосовместимости донорского органа. Это проявляется в повышении общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также снижении Т-супрессоров и нормализации ИРИ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТКИ может служить ценным дополнением к стандартному протоколу иммуносупрессивной терапии в качестве профилактики реакции отторжения ПАТ. Основным механизмом действия ТКИ является индукция антиген-специфического ингибирования эффекторных Т-клеточных функций и формирование процессов иммунологической толерантности к антигенам донорского органа.

## ВЫВОДЫ

1. Трансляционная клеточная иммунотерапия является эффективным, патогенетически обоснованным и безопасным методом адьювантной иммунотерапии при трансплантации почки и не сопровождается увеличением числа инфекционных и других осложнений в раннем послеоперационном периоде.

2. Процедуру трансляционной клеточной иммунотерапии целесообразно проводить по модифициро-

Таблица 4

Динамика экспрессии линейных Т-клеточных маркеров

Группы пациентов	CD3, %	CD4, %	CD8, %	ИРИ, ед.
Здоровые (n=11)	71,25±8,3	42,25±10,7	25,0±5,8	2,2
Больные на четвертые сутки после АТПП и иммуносупрессии (n=36)	66,7±7,7	37,5±8,5	26,4±10,1	1,4
Больные на 30-е сутки после АТПП и иммуносупрессии: контрольная группа (n=18)	73,3±4,4	45,5±6,0	30,8±6,5	1,5
Больные на 30-е сутки после АТПП, иммуносупрессии и ТКИ: основная группа (n=18)	75,3±5,2	57,0±5,1	21,5±2,4	2,6

ванной нами методике фотохимиотерапии в первые две недели после трансплантации почки с кратностью 2 раза в неделю, в последующие две недели – 1 раз в неделю, в течение второго месяца – 1 раз в две недели, 1 раз в течение третьего месяца и однократно на 180-е сутки после трансплантации почки.

3. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии в раннем посттрансплантационном периоде сопровождается стабильной и с течением времени улучшающейся функцией почечного трансплантата. Скорость клубочковой фильтрации через 6 месяцев выше в основной группе по сравнению с контрольной на 47,2%, суточная протеинурия в группе сравнения к 180-м суткам после трансплантации достигает 4,47 г/л, в то время как в основной снижается до 0,35 г/л, что обусловлено отсутствием эпизодов острого отторжения в основной группе.

4. Анализ биопсийного материала свидетельствует, что трансляционная клеточная иммунотерапия является эффективной методикой предупреждения острого отторжения ПАТ, которое диагностировано у 20% пациентов контрольной группы при протокольной биопсии. В свою очередь, у пациентов основной группы изменения в трансплантате соответствовали остаточным явлениям острого канальцевого некроза на 30-е сутки после АТПП или начальным проявлениям хронической трансплантационной нефропатии I-II стадии на 180-е сутки.

5. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии приводит к достоверному уменьшению как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы CD28 (с  $57,7 \pm 18,2$  до  $34,5 \pm 11,4\%$ ,  $p < 0,05$ ), так и плотности этих рецепторов на наивных хелперных Т-лимфоцитах (с  $22,7 \pm 6,0$  до  $16,8 \pm 5,1$  ед.,  $p < 0,05$ ), увеличению количества эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов в контрольной группе на 17% и снижению на 18,6% в основной группе, что позволяет рассматривать метод как индуктор процессов толерантности к антигенам гистосовместимости донорского органа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ватазин А.В., Василенко И.А., Валов А.Л. и др. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата // Вестн. трансплантол. искусств. органов. 2009. №4. С.18-26.
2. Волинчик Е.П., Каабак М.М., Стенина И.И. и др. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов

после трансплантации почки // Вестн. трансплантол. искусств. органов. 2009. №4. С.26-30.

3. Cattaneo D., Baldelli S., Perico N. Pharmacogenetics of immunosuppressants: progress, pitfalls and promises // Am. J. Transplant. 2008. V.8. P.1374.
4. Cornell L.D., Smith R.N., Colvin R.B. Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance // Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2008. V.3. P.189-220.
5. Greinix H.T., Knobler R.M., Worel N. et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease // Haematologica. 2006. V.91, No.3. P.405-408.
6. Jagasia M.N., Savani B.N., Stricklin G. et al. Classic and overlap chronic graft – versus – host disease is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis // Biol. Blood Marrow Transplant. 2009. V.15, No.10. P.1288-1295.
7. Jardine M.J., Bhandari S., Wyburn K.R. et al. Photopheresis Therapy for Problematic Renal Allograft Rejection // J. Clin. Apheresis. 2009. V.24. P.161-169.
8. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells // N. Engl. J. Med. 2006. V.11, No.354. P.1166-1176.
9. Karczewski M., Glyda M. et al. Role of TH1/TH2 cytokines in kidney allograft rejection // Transplant. Proc. 2008. V.40, No.10. P.3390-3392.
10. Kenna K.E., Whittaker S., Rhodes L.E. et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987 – 2001: a report of a workshop of the British Photodermatology group and the U.K. skin lymphoma group // Brit. J. Dermatol. 2006. V.154. P.7-20.
11. Lamioni A., Carsetti R., Legato A. et al. Induction of regulatory T-cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipient // Transplantation. 2007. V.83. P.1393-1396.
12. Meloni F., Cascina A., Miserere S. et al. Peripheral CD4(+) CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients // Transplant. Proc. 2007. V.39, No.1. P.213-217.
13. Mohamed H., Sayegh M.D., Laurence A. et al. The role of T-cell co-stimulatory activation pathways in transplant rejection // Mech. Dis. 2010. P.118-121.
14. Nafar M., Farrokhi F., Vaezi M. et al. Pre-transplant and post-transplant soluble CD30 for prediction and diagnosis of acute kidney allograft rejection // Int. Urol. Nephrol. 2008. V.12. P.2114-2115.
15. Rummel S., Barz D. Extracorporeal photopheresis – a beneficial treatment for cardiac and lung transplant rejection // Transplant. Int. 2011. V.24. P.5.
16. Sahin G., Akay O.M., Bal C. et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients // Clin. Nephrol. 2011. V.76, No.3. P.218-225.
17. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.S. et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions // Mechan. Dis. 2008. V.10. P.1600-1643.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИКАРБОНАТНЫХ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ С УКСУСНОЙ И МОЛОЧНОЙ КИСЛОТАМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

*Т.В. Марченко, Ю.А. Морозов, И.И. Дементьева, Л.В. Вая*

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Приводятся данные о влиянии бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами на кислотно-основное состояние, электролитный состав крови, параметры системной гемодинамики и показатели оксидативного стресса при проведении программного гемодиализа.

**Ключевые слова:** гемодиализ, диализирующие растворы, лактат, ацетат.

### EFFICIENCY AND SAFETY OF BICARBONATE DIALYTIC SOLUTIONS WITH ACETIC AND LACTIC ACIDS IN CARRYING OUT THE PROGRAM HEMODIALYSIS OF PATIENTS WITH END-STAGE OF CHRONIC RENAL DISEASE

*T.V. Marchenko, Yu.A. Morozov, I.I. Dementieva, L.V. Vaya*

*Federal state budgetary institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» under the Russian academy of medical sciences, Moscow*

The data on the influence of bicarbonate dialytic solutions with acetic and lactic acids on the blood acid-base and electrolytic status, parameters of system hemodynamics, and oxidative stress indices in conditions of program hemodialysis are presented in the article.

**Key words:** hemodialysis, dialyzate, lactic acid, acetic acid.

#### ВВЕДЕНИЕ

В человеческом организме в норме ионы ацетата и L-лактата в основном метаболизируются в печени и мышцах на эквивалентное количество оснований с образованием бикарбонат-иона. D-лактат не является природным изомером лактата и поэтому имеет много различных путей метаболизма. При почечной недостаточности скорость превращения D-лактата снижена, вследствие чего возможна его кумуляция [14]. Поэтому специально для заместительной почечной терапии (ЗПТ) были разработаны растворы, содержащие только L-лактат. В эксперименте установлено, что у здоровых индивидуумов метаболизм эндогенного лактата составляет 1500 ммоль в день. При проведении высокообъемной постоянной ЗПТ с применением в качестве буфера молочной кислоты скорость введения буфера может превосходить его печеночный метаболизм (в норме – 100 ммоль/ч и 0,6 ммоль/кг у больных с острой почечной недостаточностью), что

ведет к гиперлактатемии [15]. В случаях печеночной недостаточности облигатные потери бикарбоната и лактата при интермиттирующей гемофильтрации могут быть больше, чем генерация бикарбонат-иона, что приводит к увеличению концентрации иона водорода в артериальной крови и нарушениям кислотно-щелочного равновесия [2]. Существует разница в концентрации лактата в растворах для замещения, которые производятся в настоящее время, она составляет от 3 до 36 ммоль/л. Эти различия в композиции растворов при постоянной ЗПТ, проводимой в течение нескольких дней, способны приводить к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза и необходимости выполнения бикарбонат-иона [4].

Показатели смертности больных, которым проводились процедуры с использованием бикарбонатного буфера, не претерпели никаких улучшений [10]. Однако P. Neering и соавт. (1999) выявили, что бикарбонатный и лактатный буферы лучше контролируют

кисотно-щелочное равновесие и имеют меньшее влияние на гемодинамику при их сравнении с ацетатом [5]. В других работах отмечаются более эффективный контроль ацидоза и лучшая сердечно-сосудистая толерантность при использовании бикарбоната, чем лактата [9]. Эти данные получены у больных, перенесших операции на сердце и имеющих в послеоперационном периоде печеночную недостаточность, что свидетельствовало о более эффективной коррекции ацидоза бикарбонатом и меньшем его необходимом количестве по сравнению с лактатом.

При применении бикарбонатного диализирующего раствора не происходит маскировки увеличенной продукции молочной кислоты, поэтому лактат остается важным маркером адекватности тканевой перфузии у больных, которым проводится постоянная ЗПТ [8]. Сама по себе ЗПТ с бикарбонатным буфером не лечит метаболический ацидоз, но позволяет наилучшим образом его контролировать, что дает возможность выиграть время для привлечения других терапевтических средств. Активное изучение эффектов ацетатного и безацетатного гемодиализа (ГД) произошло в 80-90-х гг. XX в., затем интерес к этому вопросу уменьшился, что в какой-то мере было связано с отсутствием других диализирующих растворов. Появление в последнее время новых растворов, в которых ацетат заменен на другие органические или неорганические кислоты, вновь вызвало интерес к вопросу об их эффективности и безопасности. В отечественной медицинской литературе нам не встретились публикации, посвященные исследованию диализирующего раствора с молочной кислотой у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД).

В настоящей работе проведена оценка безопасности и эффективности ГД с использованием бикарбонатного диализирующего раствора с молочной и уксусной кислотами у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 15 пациентов (9 женщин и 6 мужчин в возрасте  $28,8 \pm 10,5$  лет) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находившихся на лечении ПГД, проведены перекрестные сеансы ГД с использованием в качестве диализирующего раствора бикарбонатного буфера с уксусной (раствор А) и молочной (раствор М) кислотами. Состав диализирующих растворов А и М приведен в табл. 1.

Всего проведено 20 сеансов ГД на растворе А и 38 – на растворе М. Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах Fresenius 4008 (Fresenius, Германия) с применением поливолоконных мембран на основе полисульфона. Сеансы продолжались в среднем 4,5 часа. Сосудистый доступ осуществлялся посред-

Таблица 1

### Состав бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами, ммоль/л

Состав	Раствор А	Раствор М
Натрий	138,0	138,0
Калий	3,0	3,0
Кальций	1,5	1,5
Магний	0,5	0,5
Хлор	110,0	110,0
Бикарбонат	32,0	32,0
Глюкоза	–	–
Лактат	–	3,0
Ацетат	3,0	–

ством артериовенозной фистулы или центрального венозного катетера. Скорость кровотока составляла 220-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин. Показатели гемодинамики у пациента измеряли при помощи встроенного модуля давления крови.

До, в середине и после каждого сеанса ГД регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), а также рассчитывали двойное произведение (ЧСС×САД) как показатель потребности миокарда в кислороде.

Забор крови выполняли по рекомендациям DOQI в условиях медленного кровотока. До и после ГД определяли кислотно-основное состояние и электролитный состав крови, концентрации глюкозы (ммоль/л), лактата (ммоль/л) на аппарате ABL800Flex (Radiometer, Дания), содержание в крови креатинина (мг%) и мочевины (мг%) на аппаратах Crea-2 Analyzer и Bun-1 Analyzer (Beckman, Германия). Рассчитывали адекватность обеспеченной дозы ГД Kt/V и коэффициент снижения мочевины URR (%) по общепринятым формулам [1]. Определение уровней свободных радикалов и биологического антиоксидантного потенциала крови до и после сеанса ГД проводили по интегрированной аналитической системе FRAS 4 (Италия). Для оценки окислительного стресса и уровня свободных радикалов использовали d-ROMS Test (U Carr), а для определения биологического антиоксидантного потенциала – VAP Test (мкмоль).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании обоих диализирующих растворов была получена адекватная обеспеченная доза ГД –  $1,48 \pm 0,05$  и  $1,45 \pm 0,08$ , URR для растворов М и А

соответственно составил в среднем 68,9 и 70,1%. Независимо от диализирующего раствора проведение ГД сопровождалось компенсацией метаболического ацидоза с повышением рН, ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$  крови. Эти изменения не зависели от вида кислотной составляющей диализирующего раствора. Не отмечено также значимой динамики концентрации ионов натрия, общего кальция и хлора после ГД. Хотя использование раствора М сопровождалось повышением лактата в крови пациентов на 21% по сравнению с раствором А, это не приводило к каким-либо побочным эффектам. Однако на фоне применения раствора М уровень калия в крови снижался более существенно – на 42,5%, а при использовании раствора А – на 33,3%. Раствор М в меньшей степени влиял на концентрацию глюкозы в крови: степень гликемии для растворов М и А уменьшалась на 10,7 и 18,0% соответственно.

Влияние на коррекцию метаболического ацидоза и восстановление уровня бикарбоната в крови было одинаковым при использовании обоих диализирующих растворов и не зависело от додиализного уровня калия. Не выявлено также изменений концентраций ионов натрия и хлора, однако обнаружена неоднозначная реакция содержания ионов общего кальция и глюкозы: у пациентов с гиперкалиемией при использовании раствора М выявлено повышение ионизированного кальция на 2,8, а при применении раствора А – на 18,5% ( $p < 0,05$ ), снижение гликемии – соответственно на 7,6 и 28,6% ( $p < 0,05$ ). Однако в случае додиализной нормокалиемии более выраженные изменения регистрировались при проведении ГД на растворе М, чем А: повышение ионизированного кальция – на 16,4 и 9,4% соответственно ( $p < 0,05$ ), снижение уровня

глюкозы на 28,1 и 11,9% ( $p < 0,05$ ). Уменьшение ионов калия было отмечено у пациентов как с гипер-, так и с нормокалиемией, при этом использование раствора М приводило к снижению калия при исходной гиперкалиемии на 58,1%, нормокалиемии – на 22,1%, применение раствора А – на 32,6 и 14,3% соответственно. Концентрация лактата в крови возрастала при проведении ГД на растворе М в среднем на 30,2%, тогда как на растворе А отмечалось снижение лактатемии до 31,3% от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

Проведение ГД с использованием растворов А и М у пациентов с нормальным и повышенным (более 2 ммоль/л) уровнем молочной кислоты в плазме не изменяло рН крови, однако применение раствора М в меньшей степени влияло на уровень  $\text{HCO}_3^-$  и ВЕ при исходной лактатемии по сравнению с раствором А. Уровень лактата в большей степени возрастал при использовании раствора М у пациентов с его исходно нормальной концентрацией в крови, но это возрастание не было статистически достоверным по сравнению с раствором А. Влияние на степень гликемии на фоне проведения ГД с раствором М было разнонаправленным: у пациентов с додиализной лактатемией наблюдалось повышение концентрации глюкозы в крови с  $5,8 \pm 0,4$  до  $8,2 \pm 0,4$  ммоль/л, а при нормолактатемии – ее снижение с  $5,9 \pm 0,6$  до  $4,4 \pm 0,8$  ммоль/л. Применение же раствора А, независимо от исходного уровня молочной кислоты в крови пациента, сопровождалось снижением гликемии. Использование обоих диализирующих растворов у пациентов с исходной гипер- и нормолактатемией не вызывало изменений концентрации ионов хлора, кальция и натрия. Содержание ионов калия представлено на рис. 1.

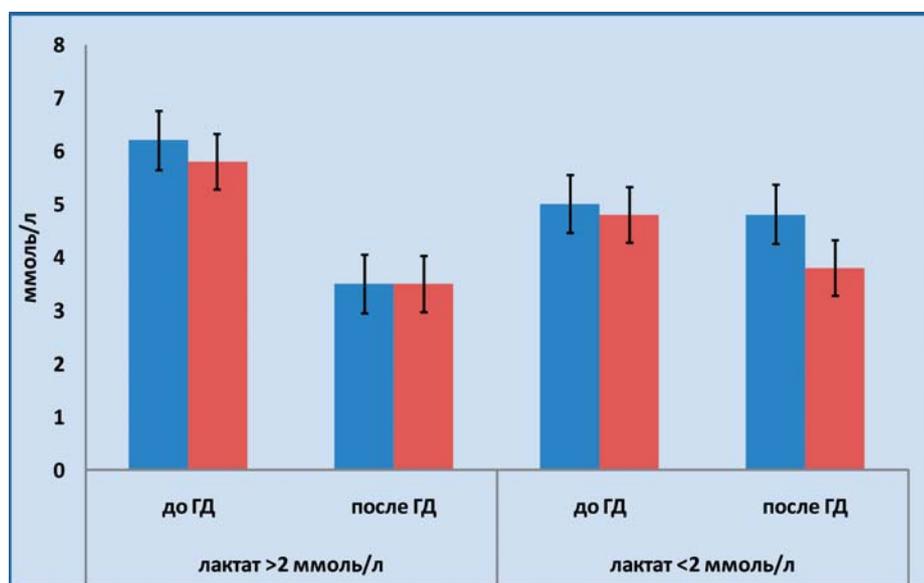


Рис. 1. Изменение содержания ионов калия у пациентов с различным додиализным уровнем лактата в крови (более или менее 2 ммоль/л) в зависимости от используемого диализирующего раствора

Больные с додиализным уровнем лактата выше 2,0 ммоль/л имели более высокие значения концентрации ионов калия в крови. Проведение ГД с использованием растворов А и М приводило к достоверному снижению калиемии, однако статистически значимых различий между этими значениями получено не было. Можно отметить тенденцию к уменьшению содержания ионов калия в крови при применении раствора М у пациентов с нормолактатемией до ГД.

Оксидантный статус крови пациентов, независимо от используемого диализирующего раствора, характеризовался до ГД высокими значениями прооксидантного статуса –  $14983 \pm 759,3$  U Carr и значительно угнетенной антиоксидантной активностью –  $173,7 \pm 43,2$  мкмоль. Проведение трех сеансов ГД с применением раствора М приводило к значительному снижению (в 2 раза) прооксидантного статуса ( $7491,4$  U Carr) и нарастанию антиоксидантной активности ( $334,5 \pm 66,2$  мкмоль). Раствор А оказывал аналогичное влияние на состояние про- и антиоксидантного статуса пациентов: прооксидантная активность уменьшалась до  $6845,4 \pm 945,7$  U Carr, антиоксидантная возросла до  $491,1 \pm 82,0$  мкмоль.

Использование обоих диализирующих растворов при проведении ГД не сопровождалось изменением параметров системной гемодинамики (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние растворов А и М на параметры гемодинамики у пациентов на гемодиализе (M±σ)**

Время измерения	Раствор	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
Начало ГД	М	119,1±11,2	63,8±8,1	80,1±10,4
	А	115,8±9,7	67,2±7,8	79,0±10,0
Середина ГД	М	101,4±11,6	61,4±6,1	78,4±10,7
	А	110,6±10,2	60,1±6,1	82,1±7,9
Конец ГД	М	107,2±10,5	69,9±7,9	86,1±12,2
	А	109,2±13,0	71,2±8,4	88,1±9,1

При использовании раствора А за время ГД ни в одном случае не отмечалось снижения САД и ДАД более чем на 30% от исходных величин, однако при применении раствора М у одного пациента в середине процедуры отмечено снижение ДАД на 38% от додиализного значения, которое было скорректировано изменением параметров процедуры ГД. У этого же пациента был зарегистрирован один эпизод тахикардии до 116 уд/мин на фоне проведения ГД с использованием раствора М.

Двойное произведение, отражающее потребность миокарда в кислороде, достоверно не различа-

лось у пациентов, которым ГД проводили с использованием растворов А и М (рис. 2). Однако при применении раствора А в конце ГД отмечалась тенденция к более высокой потребности миокарда в кислороде.

Применение лактата в качестве кислотной составляющей для проведения ГД теоретически может оказывать негативное воздействие на гемодинамические и метаболические параметры: например, способствовать повышению катаболизма белков и снижению скорости регенерации АТФ за счет потребности в дополнительной энергии на его окисление [3]. Использование молочной кислоты в диализирующем растворе может привести к ежедневной нагрузке лактатом от 800 до 1300 ммоль.

Ранее было установлено, что уксусная и молочная кислоты, используемые в диализирующих растворах, способны угнетать сердечную деятельность у пациентов на ГД [11, 12]. Однако в 1995 г. Н. Kierdorf и соавт. не выявили никакой разницы в изменении гемодинамических параметров или потребности в применении инотропных средств при проведении ГД с ацетатным или лактатным бикарбонатным диализирующим раствором [7]. Авторы объяснили это тем фактом, что, несмотря на введение экзогенного лактата и повышение его содержания в крови пациентов во время ГД, лактатемия не достигала тех величин, когда проявляется ее токсическое влияние на сердце. Эти выводы подтвердили А.Н. Thomas и соавт. [13], которые показали отсутствие различий в величинах фракции выброса, ударном объеме левого желудочка сердца и потреблении миокардом кислорода при использовании различных диализирующих растворов во время ГД. В нашей работе мы также не выявили значимых влияний при использовании бикарбонатного диализирующего раствора с уксусной или молочной кислотой на параметры системной гемодинамики и потребление миокардом кислорода. При этом максимальные значения концентрации лактата в крови при использовании раствора на основе молочной кислоты не превышали 3,5 ммоль/л.

Применение уксусной или молочной кислоты в составе бикарбонатного диализирующего раствора при проведении ГД обеспечивает достаточную коррекцию метаболического ацидоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью [6]. В литературе сообщается о достоверно более высоком уровне концентрации ионов бикарбоната при использовании раствора на основе молочной кислоты [13]. Мы не выявили разницы во влиянии на коррекцию ацидоза и уровень ионов бикарбоната при использовании диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами, что может быть связано с тем фактом, что в указанных работах концентрация ионов бикарбоната в диализирующем растворе была выше: 34,5-40 ммоль/л.

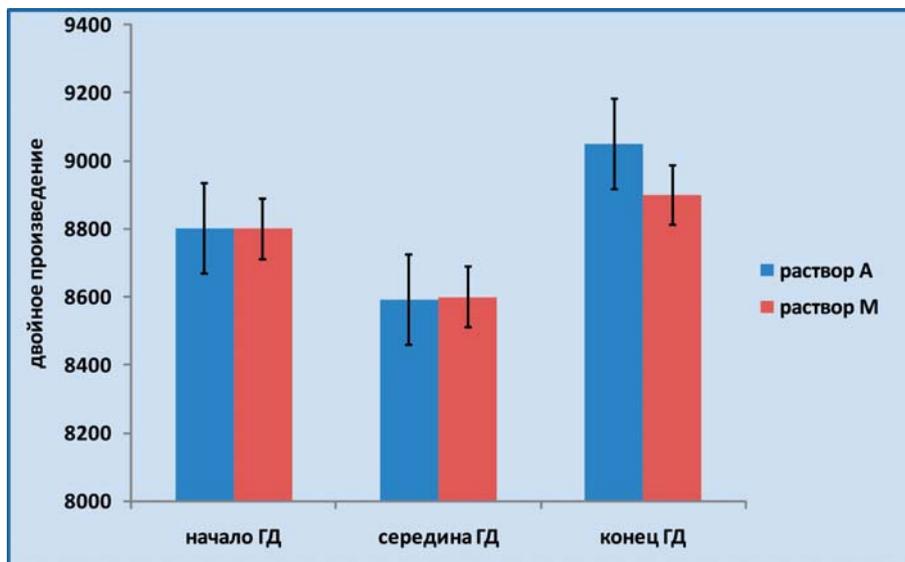


Рис. 2. Потребность миокарда в кислороде у пациентов на ГД при использовании растворов А и М

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование обоих диализирующих растворов при ПГД позволяет получить адекватную обеспеченную дозу и эффективно нормализует метаболические нарушения, имеющиеся у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Однако диализирующий раствор с лактатом в качестве кислотного компонента (раствор М) имеет некоторые преимущества в виде более выраженного уменьшения концентрации калия в крови на фоне меньшего влияния на степень гликемии. Повышение содержания лактата при использовании бикарбонатного диализирующего раствора с молочной кислотой не влияет на состояние пациента и является транзиторным. Оба раствора оказывают одинаковое положительное воздействие на состояние оксидативного статуса в организме пациентов, находящихся на ПГД. Применение уксусной или молочной кислоты в качестве кислотной составляющей для бикарбонатного диализирующего раствора при ГД не оказывает негативного эффекта на параметры гемодинамики и потребление миокардом кислорода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993. V.4. P.1205-1213.
2. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids // *Nephron.* 1991. V.59. P.461-465.
3. Davenport A., Will E., Davison A.M. The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989. V.4. P.800-804.
4. Davenport A., Worth D.P., Will E.J. Hypochloremic alkalosis after high flux continuous arterio-venous hemofiltration with dialysis // *Lancet.* 1988. V.1. P.658.
5. Heering P., Ivens K., Thumer O. et al. The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure // *Int. Care Med.* 1999. V.25, No.11. P.1244-1251.
6. Hilton P.J., Taylor J., Forni G., Treacher D.F. Bicarbonate-base haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis // *Q. J. Med.* 1998. V.91. P.279-283.
7. Kierdorf H., Leue C., Heintz B. et al. Continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure: Is a bicarbonate- or lactate-buffered substitution better? // *Contrib. Nephrol.* 1995. V.116. P.38-47.
8. Levraut J., Ciebiera J-P, Jambou P. et al. Effect of continuous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 1997. V.25. P.58-62.
9. MacLean A.G., Davenport A., Cox D., Sweny P. Effects of continuous hemofiltration against lactate buffered and lactate free dialyzate in patients with and without liver dysfunction // *Kidney Int.* 2000. V.58, No.4. P.1765-1772.
10. Manns M., Sigler M.H., Teechan B.P. Continuous renal replacement therapies: an update // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. V.32. P.185-200.
11. Mansell M.A., Morgan S.H., Moore L. et al. Cardiovascular and acid-base effects of acetate and bicarbonate haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987. V.1. P.229-232.
12. Saman S., Opie L.H. Mechanism of reduction of action potential duration of ventricular myocardium by exogenous lactate // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1984. V.10. P.659-662.
13. Thomas A.N., Guy J.M., Kishen R. et al. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: Use in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. V.12. P.1212-1217.
14. Veech R.L. The untoward effects on anions of dialysis fluids // *Kidney Int.* 1991. V.34. P.587-589.
15. Wright D.A., Forni L.G., Carr L.G. et al. Use of continuous hemofiltration assess of the rate of lactate metabolism in acute renal failure // *Clin. Sci.* 1996. V.90. P.507-510.

## ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ ЭРИТРОДИЗЕСТЕЗИЯ – СЕРЬЕЗНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАПЕЦИТАБИНА (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

*Л.М. Когония, В.С. Мазурин, О.В. Ильницкая, Э.А. Гукасян, В.А. Кузьмичев, М.А. Сидоров*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Некоторые препараты, применяемые при химиотерапии у больных со злокачественными новообразованиями, наряду с определенной эффективностью обладают способностью вызывать ряд побочных явлений. В частности, при применении капецитабина возможно развитие грозного осложнения – ладонно-подошвенной (пальмарно-плантарной) эритродиэстезии. В статье приведено собственное наблюдение этого осложнения.

**Ключевые слова:** химиотерапия, побочные явления, ладонно-подошвенный синдром.

### **PALMAR-AND-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA IS A SERIOUS COMPLICATION AFTER CAPECYTABIN: OUR OWN EXPERIENCE**

*L.M. Kogonia, V.S. Mazurin, O.V. Ilnitskaya, E.A. Gukasyan, V.A. Kuzmichov, M.A. Sidorov*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Some drugs used in chemotherapy of patients with malignant tumors, together with the definite efficiency, is capable of inducing some side effects. In particular, while using capecytabin, development of severe complication – palmar-plantar erythrodysesthesia – is quite possible. Our own observation of this complication is presented in the article.

**Key words:** chemotherapy, side effects, palmar-plantar syndrome.

**Ладонно-подошвенная эритродиэстезия** (palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) – акральная эритема, ладонно-подошвенный синдром, ладонно-подошвенная эритема, синдром Burgorf's, токсическая эритема ладоней и ступней) – это болезненная припухлость и эритематозные высыпания, локализованные на ладонях и подошвах, которым часто предшествует диэстезия, обычно в форме ощущения покалывания, и сопутствует отек. Высыпание может стать буллезным, а затем подвергнуться десквамации без рубцевания с постепенным усилением боли. Эритема появляется также в околоногтевых областях. Руки обычно поражаются сильнее, чем стопы.

Впервые это заболевание было описано R.L. Zuehlke в 1974 г. как эритематозные высыпания на ладонях и подошвах, связанные с терапией митотаном [14]. PPE является характерной и относительно частой токсической реакцией, связанной с некоторыми химиотерапевтическими агентами.

Среди агентов, которые вызывают PPE, наиболее частыми индукторами служат фторурацил, капецита-

бин (Xeloda®), пегилированный липосомальный доксорубин (Caelyx®/Doxil®), цитарабин (Cytosar-U®), флоксуридин (FUDR®), тегафур и идарубин (Idamycin®).

Капецитабин является пролекарством – пероральным фторпиримидин карбонатом, который активизируется до фторурацила в ткани опухоли посредством тимидинфосфорилазы. Этот препарат используют как средство адъювантной терапии для лечения рака толстой кишки, в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке и для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. В III фазе исследования капецитабин сравнивали с комбинацией фторурацил+лейковорин (протокол Мейо) в качестве адъювантной терапии при III стадии рака толстой кишки [13]. Было показано, что по эффективности капецитабин (1-я группа больных) эквивалентен комбинации фторурацил+лейковорин (2-я группа). Использование капецитабина в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке позволило достигнуть большей ответной реакции, чем при режиме

Клиники Мейо, с эквивалентной выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью. В отношении токсичности в обеих группах при введении капецитабина наблюдалась меньшая частота развития стоматита и нейтропении III или IV степени тяжести. Однако определялась значительно более высокая частота развития ладонно-подошвенного синдрома при применении капецитабина, чем при введении комбинации фторурацил+лейковорин, что составляло 49-60% для всего спектра наблюдавшихся побочных явлений токсичности и 17% – для тяжелых степеней. Это приводило к уменьшению дозы, задержке или прерыванию лечения.

При метастатическом раке молочной железы возникает подобная ситуация: капецитабин в отдельности или в комбинации с доцетакселом показывает большую эффективность по сравнению с доцетакселом, но одним из наиболее частых дозозимитирующих неблагоприятных эффектов является PPE.

Несмотря на то, что капецитабин имеет важное преимущество, являясь пероральным лекарственным средством, более удобным для пациента, в частности, при комбинированном лечении, PPE остается одной из главных причин для беспокойства при использовании этого лекарственного средства.

**Почему поражается кожный покров именно этой локализации?** Кератиноциты составляют до 90% эпидермальных клеток. Кератиноциты ладоней и ступней имеют ряд специфических особенностей, которые отличают их от кератиноцитов кожи других областей: продукция кератина 9, гипопигментация и толстые супрабазальные слои.

Человеческие кератиноциты имеют более высокую активность тимидинфосфорилазы, чем у животных. Эта активность ответственна за сохранение тимидина для синтеза ДНК [9].

Тимидинфосфорилаза является ферментом, задействованным в активации 5'DFUR (метаболит капецитабина) до 5-фторурацила. Она может также быть задействована в активации 5-фторурацила. Тимидинфосфорилаза заметно активизируется во многих солидных опухолях (колоректальном раке, раке молочной железы, почки), локально активируя пролекарства фторпиримидинов, которые «нацелены» на опухоли. Этот фермент также известен как ангиогенный тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF), который стимулирует миграцию клеток эндотелия *in vitro* и ангиогенез *in vivo*, а также играет важную роль в прогрессировании и метастазировании опухоли.

Некоторые авторы предполагают, что токсичность капецитабина в ладонях и ступнях может развиваться вследствие повышенной активности тимидинфосфорилазы в коже [3]. В этих областях, как известно, регенерация эпидермиса особенно активна, и здесь

могут наблюдаться высокие уровни клеточной пролиферации и активности тимидинфосфорилазы, индуцирующие метаболизм лекарственного средства и ангиогенез. Таким образом, поскольку ткань ладоней и ступней проявляет сходство с тканью опухоли, вероятно, специфическая токсическая активность химиотерапевтических агентов в отношении кератиноцитов ладоней и ступней усиливается таким же образом, как и их нацеливание на пролиферирующую опухолевую ткань.

**Чем PPE отличается от других патологических кожных реакций?** Гистологически при PPE наблюдаются умеренный спонгиоз, рассеянные некротические и дискератотические кератиноциты и вакуольная дегенерация базального слоя. Кожные изменения в большинстве случаев включают расширенные кровеносные сосуды, папиллярный отек и рассеянные поверхностные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, которые в различной степени можно обнаружить в эпидермисе.

Тяжесть PPE можно классифицировать двояким образом.

1. Классификация согласно степеням WHO:
  - дизестезия/парестезия, покалывание в руках и стопах;
  - дискомфорт при удержании объектов и после ходьбы, безболезненная припухлость или эритема;
  - болезненная эритема и припухлость ладоней и ступней, околоногтевая эритема и припухлость;
  - десквамация, образование язв и пузырей, сильная боль.
2. Классификация, основанная на критериях Национального института рака США:
  - кожные изменения или дерматит без боли (эритема, шелушение);
  - кожные изменения с болью, не нарушающие функцию;
  - кожные изменения с болью, нарушающие функцию.

#### Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Д.Т.В. 63 лет, диагноз: рак желудка, T4NXM1, IV ст. Прорастание в малый сальник, вовлечение в процесс участка поджелудочной железы, метастазы в печени. Состояние после наложения гастроэнтероанастомоза от 16.11.11. Получила два курса второй линии химиотерапии капецитабином в дозе 2500 мг/сут с положительной динамикой в печени. После второго курса возникли проявления ладонно-подошвенной эритродизестезии.

При общем относительно удовлетворительном состоянии больная жаловалась на изменения кожи в области кистей и стоп, боль при ходьбе. На рис. 1 представлена фотографическая картина изменений кожных покровов на обеих кистях. Кожные покровы ладоней ярко гиперемированы, выраженная сухость с явлениями десквамации эпителия (рис. 2).



**Рис. 1.** Гиперпигментация кожных покровов с участками депигментации в области суставов



**Рис. 2.** Изменения кожного покрова

Более выраженная токсичность обнаружена на коже стоп: сухость, участки депигментации, десквамация эпителия чередовались с явлениями мацерации и мокнутия кожи (рис. 3).



**Рис. 3.** Изменения кожного покрова

После проведенного адекватного симптоматического лечения (антигистаминные средства, витамины группы В, стероидные противовоспалительные мази) кожные покровы полностью восстановились (рис. 4). На рис. 5 наглядно

показаны элементы восстановления ногтевых пластин верхних конечностей с четким отграничением от ранее пораженных участков.



**Рис. 4.** Восстановившиеся кожные покровы ладоней и стоп после лечения



**Рис. 5.** Восстановившиеся ногтевые пластины на руках

Положительный эффект, которым сопровождалась симптоматическая терапия, позволил продолжить лечение больной капецитабином с редукцией дозы на 25%.

## ВЫВОДЫ

Врач обязан предупредить пациента о возможности развития кожной токсичности при применении капецитабина. В случае появления первых признаков токсичности больной должен безотлагательно проинформировать об этом лечащего врача.

При своевременном обращении и адекватной симптоматической терапии возможно предотвратить появление выраженных проявлений кожной токсичности и избежать перерывов в химиотерапевтическом лечении, которые могут негативно сказаться на его эффективности и качестве жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний

- / под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практ. мед. 2011. С.441-443.
2. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M.* et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. V.26, No.10. P.1626-1634.
  3. *Fischel J.L., Formento P., Ciccolini J.* et al. Lack of contribution of dihydrofluoro-beta-alanine to the cytotoxicity of 5-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes // *Anticanc. Drugs.* 2004. V.15, No.10. P.969-974.
  4. *Goldberg R.M.* Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Oncologist.* 2005. V.10, No.3. P.40-48.
  5. *Kohne C.H., Wils J., Lorenz M.* et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // *J. Clin. Oncol.* 2003. V.21, No.20. P.3721-3728.
  6. *Lyass O., Hubert A., Gabizon A.A.* Phase I study of doxil-cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced malignancies // *Clin. Cancer Res.* 2001. V.7, No.10. P.3040-3046.
  7. *Nagore E., Insa A., Sanmartin O.* et al. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome: Incidence, recognition and management // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2000. No.1. P.225-234.
  8. *Rose P.G.* Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer // *Oncologist.* 2005. V.10, No.3. P.205-214.
  9. *Schwartz P.M., Milstone L.M.* Thymidine phosphorylase in human epidermal keratinocytes // *Biochem. Pharmacol.* 1988. V.37, No.2. P.353-355.
  10. *Smith I.E., A'Hern R.P., Coombes G.A.* et al. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neoadjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial // *Ann. Oncol.* 2004. V.15, No.5. P.751-758.
  11. *Sun W., Haller D.G.* Adjuvant therapy for colon cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2005. V.7, No.3. P.181-185.
  12. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. V.16, No.11. P.3537-3541.
  13. *Twelves C., Wong A., Nowacki M.P.* et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. V.352, No.26. P.2696-2704.
  14. *Zuehlke R.L.* Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy // *Dermatologica.* 1974. V.148, No.2. P.90-92.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*С.А. Терпигорев, Н.А. Корсакова, Ф.Н. Палеев, Л.Е. Гуревич, В.А. Ильченко*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

В биоптатах легочной ткани больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией оценивалось количество миофибробластов, толщина стенок легочных артерий малого калибра и степень легочного фиброза по шкале Ashcroft. Полученные данные сопоставлялись с эффективностью терапии пациентов системными глюкокортикостероидами. Резистентность к стероидной терапии при саркоидозе была связана с увеличением числа миофибробластов в легочной ткани и их появлением в межальвеолярных перегородках. Гормонорезистентность при неспецифической интерстициальной пневмонии сочеталась с утолщением стенок легочных артерий малого калибра.

**Ключевые слова:** саркоидоз, легочный фиброз, миофибробласты.

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF PULMONARY TISSUES BIOPSY SAMPLES IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS AND NON-SPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

*S.A. Terpigorev, N.A. Korsakova, F.N. Paleyev, L.E. Gurevich, V.A. Ilchenko*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

The number of myofibroblasts, the wall thickness of pulmonary arteries of small caliber, and degree of pulmonary fibrosis by Ashcroft scale were assessed in biopsy samples of pulmonary tissue in patients with sarcoidosis and non-specific interstitial pneumonia. The data obtained were compared with the efficiency of patient therapy with system glucocorticoids. It was found that resistance to steroid therapy in sarcoidosis patients was determined by increase in the number of myofibroblasts in pulmonary tissue, their appearance within interalveolar septa and wasn't associated with the expression of pulmonary fibrosis and the level of pulmonary diffusion capacity. Hormonal resistance in non-specific interstitial pneumonia correlated to the thickness of pulmonary arteries of small caliber.

**Key words:** sarcoidosis, pulmonary fibrosis, myofibroblasts.

Ранняя диагностика легочного фиброза у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких (ДИЗЛ) имеет важное значение в связи с полученными в ряде исследований данными о возможности терапевтического воздействия на его механизмы [8, 11, 20, 23, 25]. При различных ДИЗЛ время возникновения и скорость прогрессирования легочного фиброза существенно различаются. Так, для саркоидоза характерно благоприятное течение и склонность к спонтанному выздоровлению; фиброзные изменения в легких появляются только у 5-15% пациентов и характеризуются медленным развитием [7, 16]. При идиопатическом легочном фиброзе фоку-

сы фибробластов в легочной ткани выявляются уже в дебюте этого быстро прогрессирующего заболевания (в среднем медиана выживаемости больных составляет 3-5 лет). У больных неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) скорость формирования фиброзных изменений в легочной паренхиме и связанный с ними показатель смертности существенно варьируют [17, 19, 22]. На сегодняшний день изучение биоптатов легочной ткани остается наиболее чувствительным способом выявления легочного фиброза, в то время как его рентгенологические и компьютернотомографические признаки появляются намного позднее [21].

Развитие легочного фиброза определяется количеством и функциональной активностью мезенхимальных клеток, синтезирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса (главным образом, коллагена). Среди этих клеток выделяют так называемые миофибробласты, экспрессирующие молекулы  $\alpha$ -гладкомышечного актина (SMA). Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что увеличение количества SMA-позитивных миофибробластов в легочной ткани ухудшает прогноз заболевания [21].

Появление легочной гипертензии при ДИЗЛ часто, но не всегда, сопутствует легочному фиброзу и независимо от его выраженности является прогностически неблагоприятным фактором [6, 18]. Одним из морфологических проявлений гипертензии малого круга является гипертрофия мышечного слоя легочных артерий, что сопровождается увеличением толщины их стенок. Выявление признаков начавшегося ремоделирования легочных сосудов может служить дополнительным прогностическим критерием заболевания.

В настоящем исследовании оценивалась прогностическая значимость морфологических изменений в легочной ткани, характеризующих формирование легочного фиброза и гипертензии малого круга кровообращения у больных саркоидозом и НСИП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

К исследованию были привлечены 26 пациентов (17 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст 45,9 лет), 16 из которых страдали саркоидозом и 10 – НСИП. Диагноз был морфологически верифицирован после проведения видеоторакоскопической биопсии легочной ткани. Продолжительность заболевания не превышала двух лет. На КТ изменения легочной паренхимы у 6 больных (60%) НСИП включали ретикулярные затемнения, нарастающие к базальным отделам легких, зоны «матового стекла» грубой текстуры и участки консолидаций легочной паренхимы, что было отнесено к вероятным признакам легочного фиброза [3]. На КТ больных саркоидозом и четверых пациентов с НСИП вероятных признаков легочного фиброза не обнаруживалось. При физикальном и инструментальном обследовании, включающем трансторакальную ЭхоКГ, признаков легочной гипертензии не выявлялось ни у одного пациента.

Толщину стенок легочных артерий малого калибра (100-400 мкм) в биоптатах легочной ткани, окрашенных фукселином и пикрофуксином по Ван-Гизону, оценивали используя возможности компьютерных программ Photoshop CSS и ImageG. Аналоговое изображение при увеличении ( $\times 400$ ) переводили в цифровой формат. Площадь поперечного среза стенки

каждого сосуда  $S$  рассчитывали по формуле:  $S_2 - S_1$ , где  $S_2$  – общая площадь поперечного среза сосуда, ограниченная наружной эластической мембраной, а  $S_1$  – площадь его просвета, измеренная по внутренней эластической мембране (рис. 1).

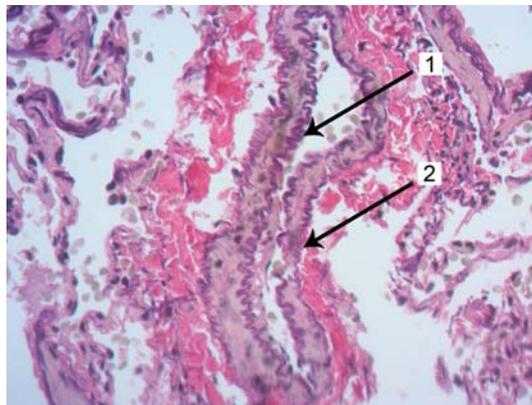
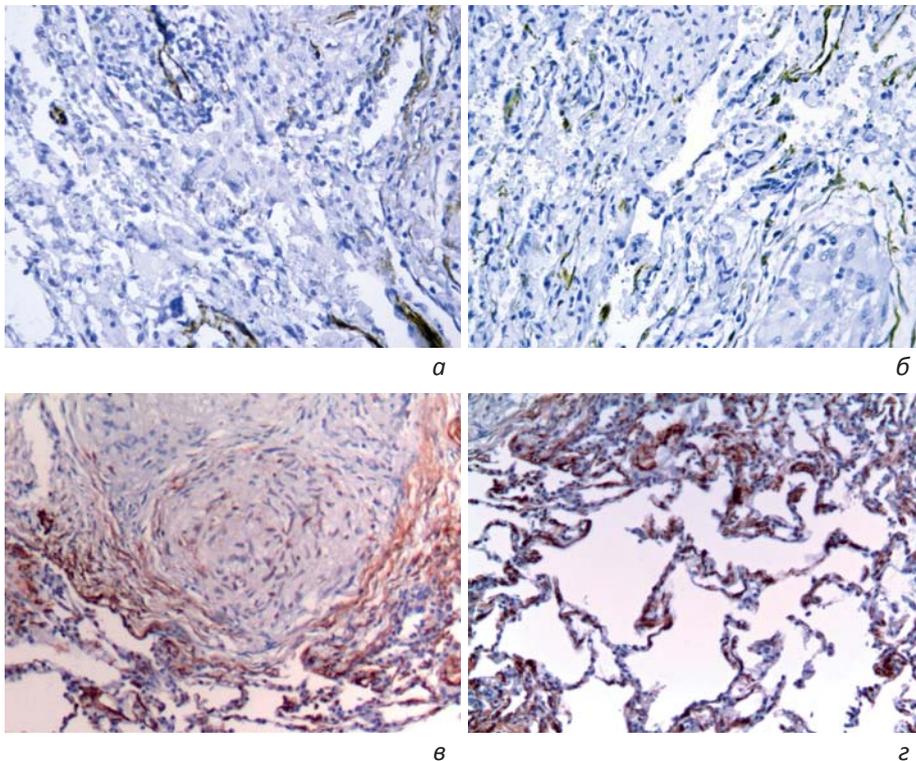


Рис. 1. Микропрепарат легочной ткани больного НСИП. Окраска по Ван-Гизону ( $\times 400$ ): внутренняя (1) и наружная (2) эластические мембраны легочной артерии

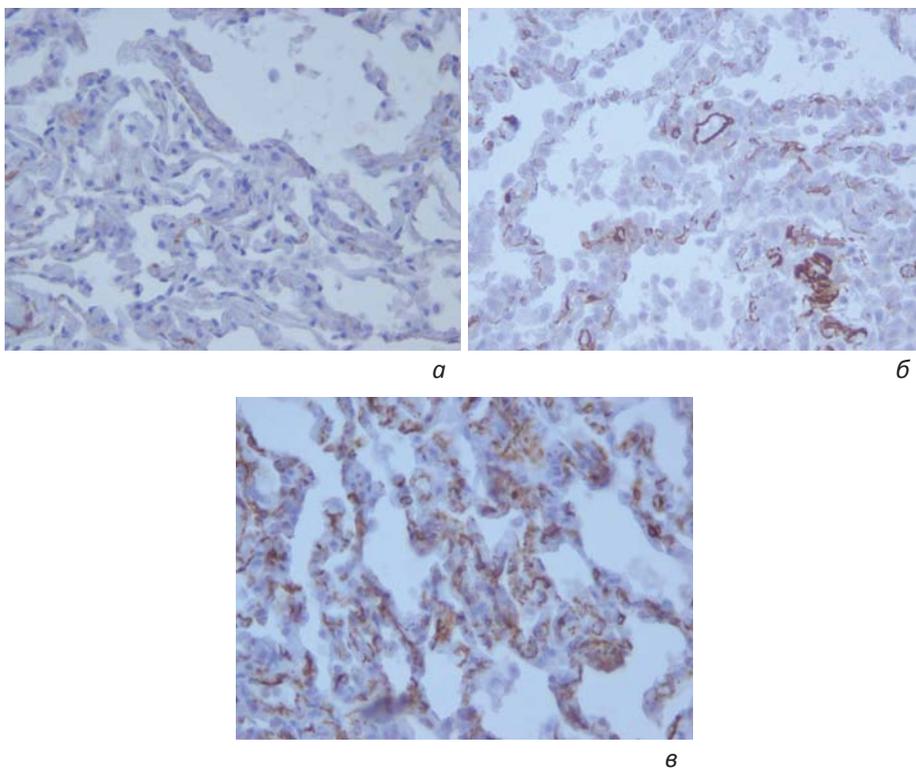
Для нивелирования влияния диаметра сосуда на эти параметры вычисляли значение  $P$ , представляющее величину, которую занимает площадь стенки сосуда  $S$  от общей площади поперечного среза сосуда  $S_2$ , по формуле:  $P = S/S_2$ .

Количество измеренных значений  $P$  сосудов составляло от 10 до 35 на каждого пациента. Производили ранжирование всех индивидуальных значений  $P$ , после чего определяли его максимальную ( $P_{max}$ ), минимальную ( $P_{min}$ ) и среднюю ( $P_{среднее}$ ) величину, а также его медиану, верхнюю и нижнюю квартиль ( $P_{Me}$ ,  $P_{Q25}$ ,  $P_{Q75}$ ). Вычисляли частоту встречаемости значений  $P$  в интервалах от 0,1 до 1,0 (с шагом интервала 0,1) у каждого пациента, после чего определяли наилучшие для разделения групп больных характеристики параметра  $P$ .

Оценку легочного фиброза проводили по шкале Ashcroft [5] при морфологическом исследовании окрашенных по Ван-Гизону биоптатов и выражали в баллах от 1 до 8. Количество миофибробластов в легочной ткани оценивали с помощью иммуногистохимической реакции с применением моноклональных антител против SMA. Оценку проводили в каждом из 10 репрезентативных полей зрения при увеличении ( $\times 400$ ), рассчитывая медиану числа SMA-позитивных клеток. Результат выражали в баллах (0 баллов – отсутствие экспрессии SMA, 1 балл – наличие от 1 до 15 SMA-позитивных клеток в легочном интерстиции, 2 балла – наличие от 16 до 50 SMA-позитивных клеток или образование их одиночных скоплений, 3 балла – более 50 SMA-позитивных клеток или их множественные скопления либо пролиферация гладкомышечных волокон (рис. 2 и 3).



**Рис. 2.** Микропрепараты биоптатов легочной ткани больных саркоидозом. Окраска на SMA (×400). Экспрессия SMA: а – незначительная (1 балл); б – умеренная (2 балла); в – выраженная по периферии гранулем и в межальвеолярных перегородках (3 балла); г – выраженная в межальвеолярных перегородках (3 балла)



**Рис. 3.** Микропрепараты биоптатов легочной ткани больных НСИП. Окраска на SMA (×400). Экспрессия SMA в легочном интерстиции: а – слабая (1 балл); б – умеренная (2 балла); в – выраженная (3 балла)

После проведенного обследования пациентам назначалось лечение глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон в суточной дозе 0,3 мг/кг в течение двух месяцев с постепенным переходом на поддерживающий прием в дозе 12,5 мг/сут в течение 12 месяцев или до исчезновения патологической рентгенологической симптоматики. Отсутствие значительной положительной динамики изменений легочной паренхимы на КТ либо сохраняющееся снижение функциональных параметров – ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ или диффузной способности легких (DLco) – через 12 месяцев терапии расценивалось как резистентность к проводимому лечению.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке данных всего массива больных была обнаружена положительная корреляционная связь между P<sub>max</sub> и степенью легочного фиброза, выраженной в баллах по шкале Ashcroft, а также между P<sub>max</sub> и интенсивностью экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани (r=0,5 и r=0,48 соответственно, p<0,04). Толщина стенок легочных артерий малого калибра у больных саркоидозом оказалась достоверно меньшей (p<0,04), чем у пациентов с НСИП, при этом наибольшее различие определялось по максимальному значению параметра P (P<sub>max</sub>).

В биоптатах легочной ткани больных НСИП выявлялось существенно большее количество сосудов с величиной параметра P≥0,7, тогда как при саркоидозе значение P находилось преимущественно в интервале от 0,3 до 0,7. У подавляющего большинства (80%) больных НСИП в биоптатах легочной ткани количество сосудов со значением P≥0,7 превышало 50%, а при саркоидозе составляло не более 36,8%, что указывает на отсутствие выраженных признаков ремоделирования легочных сосудов у больных саркоидозом, в то время как при НСИП они были очевидными. Значения ОФВ<sub>1</sub> и ООЛ отражали уровень P<sub>max</sub> независимо от диагноза (r=-0,45; r=-0,49 соответственно, p<0,04), тогда как по-

казатель DLco был тесно связан с толщиной сосудистой стенки только у больных саркоидозом; наиболее значимыми оказались нижняя квартиль и средние значения P (табл. 1).

Таблица 1

#### Связь DLco и показателя P при саркоидозе, r

DLco	P <sub>среднее</sub>	P <sub>Q25</sub>
До лечения	-0,68 (p=0,02)	-0,63 (p=0,036)
После лечения	-0,65 (p=0,03)	-0,74 (p=0,008)

В результате лечения больных системными ГКС были выявлены 13 пациентов, резистентных к терапии: 7 из них – с НСИП (70%) и 6 (37,5%) – с саркоидозом легких. У остальных 13 (у троих с НСИП и у 10 – с саркоидозом) выздоровление наступило в разные сроки наблюдения. Значения P в группе стероидрезистентных больных оказались выше, чем у пациентов, выздоровевших на фоне терапии ГКС; наиболее информативной была нижняя квартиль параметра (табл. 2), однако эти результаты определялись пациентами с НСИП, а не больными саркоидозом (табл. 3).

У резистентных к терапии ГКС больных НСИП отмечалось значительно большее количество сосудов с показателем P≥0,7, чем у остальных пациентов. Таким образом, резистентных больных НСИП отличало наличие большей толщины сосудистой стенки легочных артерий малого калибра. При этом гормонорезистентные и гормоночувствительные пациенты с НСИП достоверно не различались по степени выраженности легочного фиброза и уровню экспрессии SMA. Результат терапии ГКС при саркоидозе не был достоверно связан с толщиной стенки легочных сосудов.

Вместе с тем резистентных к ГКС больных саркоидозом отличала от стероидчувствительных пациентов большая выраженность экспрессии SMA (2,4±0,79 и

Таблица 2

#### Значения параметра P у больных, чувствительных и резистентных к ГКС

P	Стероидрезистентные больные (n=13), Me [Q25; 75]	Стероидчувствительные больные (n=13), Me [Q25; 75]
Максимальное значение	0,85 [0,83; 0,93]	0,82 [0,76; 0,86]
Минимальное значение	0,40 [0,33; 0,64]	0,35 [0,29; 0,40]
Медиана значений	0,61 [0,57; 0,88]	0,57 [0,52; 0,62]
Нижняя квартиль	0,54 [0,49; 0,79]	0,45 [0,44; 0,53]*
Верхняя квартиль	0,69 [0,66; 0,90]	0,65 [0,61; 0,74]
Среднее значение	0,61 [0,59-0,84]	0,56 [0,52-0,57]

\*p<0,05.

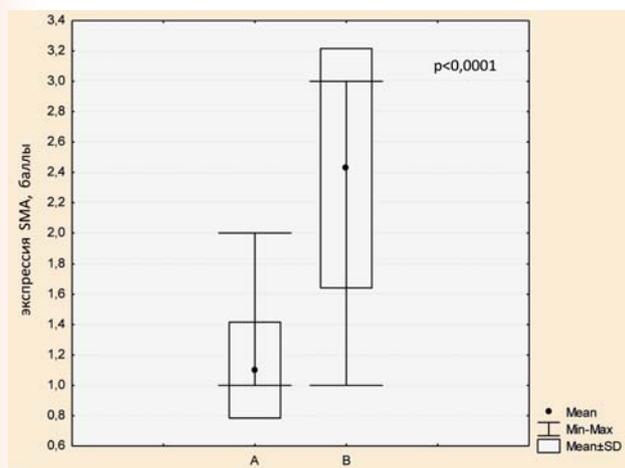
**Различия толщины стенок легочных артерий малого калибра  
у гормонорезистентных и чувствительных к ГКС больных НСИП и саркоидозом**

Нозологическая форма	$P_{\text{среднее}}$	$P_{\text{медиана}}$	$P_{\text{нижняя квантиль}}$	Процент сосудов с $P \geq 0,7$ в биоптате легкого
НСИП, резистентная к ГКС (n=7)	0,76±0,18*	0,57±0,21*	0,69±0,22*	63,0±39,1**
НСИП, чувствительная к ГКС (n=3)	0,55±0,1	0,30±0,05	0,43±0,12	21,4±21,1
Саркоидоз, резистентный к ГКС (n=6)	0,57±0,08	0,34±0,09	0,50±0,09	18,03±9,4
Саркоидоз, чувствительный к ГКС (n=10)	0,58±0,05	0,37±0,06	0,49±0,05	14,51±3,7

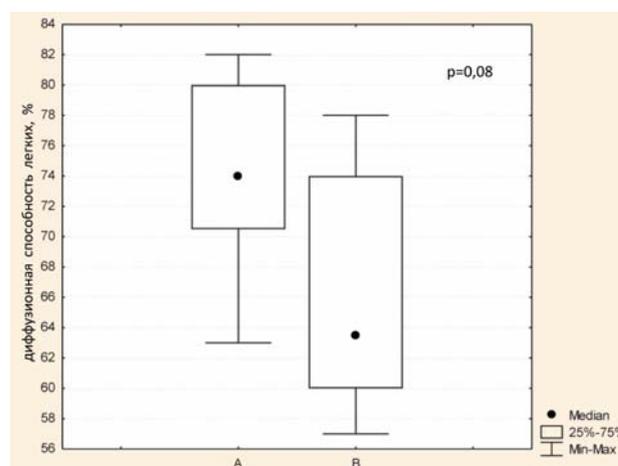
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,035$  по сравнению с остальными формами.

1,1±0,32 балла соответственно,  $p < 0,001$ ). Полученные данные отражают связь эффективности патогенетической терапии с количеством миофибробластов в легочной ткани. У этих больных экспрессия SMA выявлялась как по периферии саркоидных гранул, так и в межальвеолярных перегородках, тогда как при высокой чувствительности к ГКС миофибробласты локализовались в большей степени вокруг гранул. Несмотря на указанные изменения респираторной части легочной паренхимы при гормонорезистентном саркоидозе, значимых различий по уровню DLco в группах резистентных и чувствительных к стероидам больных саркоидозом не было (рис. 4 и 5).

Таким образом, гормонорезистентность при саркоидозе связана с повышенным количеством миофибробластов в легочной ткани и их локализацией преимущественно в межальвеолярных перегородках. У больных НСИП резистентность к ГКС сочеталась с гипертрофией стенок легочных артерий малого калибра.



**Рис. 4.** Различия больных саркоидозом чувствительных (A) и резистентных (B) к ГКС-терапии по интенсивности экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани



**Рис. 5.** Различия больных саркоидозом чувствительных (A) и резистентных (B) к ГКС-терапии по уровню DLco

\*\*\*

Развитие неконтролируемого глюкокортикостероидами легочного фиброза у больных с ДИЗЛ является одним из проявлений гормонорезистентности при этой патологии. Согласно существующим представлениям, основную роль в формировании фиброзных изменений легочной ткани играют фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки и фиброциты, синтезирующие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, главным образом, коллаген. Увеличение количества этих клеток в легочной ткани происходит вследствие их повышенной пролиферативной активности, увеличения притока извне либо нарушения процессов апоптоза. При участии многочисленных эндогенных факторов, важнейшим из которых является трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), тканевые фибробласты дифференцируются в миофибробласты, экспрессирующие молекулы гладкомышечного актина [4, 9, 10, 14, 20, 23]. Иммуногистохимическое исследование легочных биоптатов показало, что мио-

фибробласты, локализующиеся в субэпителиальном слое, способны к миграции и могут проникать в просвет альвеол. Функциональная активность этих клеток усиливается под действием ТФР- $\beta_1$  и сопровождается избыточным синтезом коллагена [13].

В настоящем исследовании оценивалась связь количества миофибробластов в легочной ткани со степенью выраженности легочного фиброза, изменениями функциональных параметров дыхания и чувствительностью к ГКС-терапии при саркоидозе и НСИП. Было обнаружено, что гормонорезистентность при саркоидозе определяется повышенным количеством SMA-экспрессирующих клеток в биоптате легкого.

У стероидрезистентных больных саркоидозом были выявлены особенности распределения миофибробластов в легочной ткани: выраженная экспрессия SMA обнаруживалась как по периферии эпителиоидноклеточных гранулем, так и в межальвеолярных перегородках. При стероидчувствительном саркоидозе количество миофибробластов в легочной ткани оказалось достоверно меньше, а клетки располагались преимущественно в области эпителиоидноклеточных гранулем, оставляя респираторную зону относительно интактной.

Согласно результатам различных исследований, одним из наиболее чувствительных способов оценки тяжести поражения легочной ткани при ДИЗЛ является определение уровня DLco [12, 15]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий исходных значений DLco в группах стероидчувствительных и стероидрезистентных больных саркоидозом, следовательно определение интенсивности экспрессии SMA в биоптате легкого оказалось более чувствительным способом прогностической оценки заболевания, чем измерение DLco.

Полагая, что прогноз заболеваний может быть связан с ремоделированием легочных артерий, мы измеряли толщину стенок легочных артерий малого калибра (100-400 мкм) в полученных биоптатах. При этом ни у одного из пациентов при трансторакальной ЭхоКГ и на КТ грудной клетки не было обнаружено признаков легочной гипертензии. Для уменьшения степени погрешности морфометрического исследования, связанной с различным размером сосудов в биоптатах, разным углом их среза и т.п., измерение проводили в основном на поперечных срезах сосудов, выбирая артерии, сходные по величине наружного диаметра. В результате оказалось, что толщина стенок легочных артерий у больных саркоидозом была достоверно меньше, чем у больных НСИП. Таким образом, достоверных признаков ремоделирования сосудистого русла у больных саркоидозом даже при наличии легочного фиброза не выявлялось, тогда как у больных НСИП они были обнаружены и определяли низкую чувствительность к стероидной терапии.

В качестве причины развития гипертрофии мышечного слоя легочных артерий при различных ДИЗЛ обычно рассматривают хроническую дыхательную недостаточность вследствие легочного фиброза [18]. Однако в нашем исследовании признаки хронической дыхательной недостаточности отсутствовали или были выражены незначительно. Следовательно, ремоделирование легочных артерий могло быть вызвано другими механизмами. Например, известно, что в генезе легочной гипертензии важную роль играет эндотелин-1 (ЭТ-1), который относится к провоспалительным цитокинам и обладает способностью к потенцированию вазоконстрикции. У больных ДИЗЛ уровень ЭТ-1 в плазме крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и моче оказывается выше, чем у здоровых доноров, и снижается на фоне терапии системными ГКС. Было показано, что ЭТ-1 обладает провоспалительной и митогенной активностью в отношении гладкомышечных клеток и фибробластов, оказывая влияние на процессы ремоделирования сосудов [18]. В настоящем исследовании оценка уровня ЭТ-1 у больных саркоидозом и НСИП не проводилась, однако было обнаружено, что увеличение толщины стенок легочных артерий связано с выраженными морфологическими признаками легочного фиброза и появлением в легочной ткани большого количества миофибробластов, поэтому оно может быть связано с повышением синтеза ЭТ-1.

Результаты наших исследований позволили установить, что увеличение количества миофибробластов в легочном интерстиции и их появление в межальвеолярных перегородках позволяет прогнозировать прогрессирующее течение саркоидоза и резистентность к ГКС-терапии до появления рентгенологических признаков легочного фиброза и снижения диффузионной способности легких. В отличие от саркоидоза, при неспецифической интерстициальной пневмонии развитие структурного ремоделирования сосудистого русла в виде увеличения толщины стенок легочных артерий происходит уже на раннем этапе формирования легочного фиброза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Пособие для фтизиатров и пульмонологов // Пробл. туберк. 2003. №6. С.51-64.
2. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. Казань: ФЭН, 2004. 348 с.
3. Терпигорев С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза // Клин. мед. 2008. №12. С.13-18.
4. Abe R., Donnelly S., Peng T. et al. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // J. Immunol. 2001. V.166. P.7556-7562.
5. Ashcroft T., Simpson J., Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale // J. Clin. Patol. 1988. V.41. P.467-470.

6. *Baughman R.P., Engel P.J., Taylor L.* et al. Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation // *Chest*. 2010. V.138. P.1078-1085.
7. *Baughman R.P., Winget D.B., Bowen E.H.* et al. Predicting respiratory failure in sarcoid patients // *Sarcoid. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 1997. V.14. P.154-158.
8. *Bonner J.* Mesenchymal cell survival in airway and interstitial pulmonary fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010. No.3. P.3-15.
9. *Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J.* et al. Circulating fibrocytes define a new leukocytes population, that mediates tissue repair // *Molecular Med*. 1994. V.1. P.71-81.
10. *Hashimoto N., Jin H., Liu T.* et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis // *Clin. Invest*. 2004. V.113. P.243-252.
11. *Kisseleva T., Brenner D.* Mechanisms of fibrogenesis // *Experim. Biol. Med*. 2002. V.233, No.2. 2008. P.109-122.
12. *Lamberto C., Nunes H., Toumelin Ph.* et al. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis // *Chest*. 2004. V.125. P.2061-2068.
13. *Larsen K., Tufvesson E., Malmstrom J.* et al. Presence of activated mobile fibroblasts in bronchoalveolar lavage from patients with mild asthma // *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2004. V.10. P.1049-1056.
14. *Laurent G., McAnulty R., Hill M., Chambers R.* Multiple mechanisms for fibroblast activation in pulmonary fibrosis // *Proc. Am. Torac. Soc*. 2008. V.5. P.311-315.
15. *Lynch J., Ma Y., Koss M., White E.* Pulmonary sarcoidosis // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007. V.28. P.53-74.
16. *Nagai S., Handa T., Ito Y.* et al. Outcome of sarcoidosis // *Clin. Chest. Med*. 2008. V.29, No.3. P.565-574.
17. *Nicholson A.G., Gibbs A.R., Addis B.J.* et al. Interobserver variation in diffuse parenchymal lung disease // *Thorax*. 2004. V.59. P.500-505.
18. *Nunes H., Uzunhan Y., Freynet O.* et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis // *Eur. Respir. Monogr*. 2012. V.57. P.166-181.
19. *Olson A.L., Wigris J.J., Lezotte D.C.* et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. V.176. P.277-284.
20. *Phillips R., Burdick M., Hong D.* et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis // *J. Clin. Invest*. 2004. No.3. P.438-446.
21. *Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E.* et al. Diagnosis of interstitial lung diseases // *Mayo Clin. Proc*. 2007. P.939-943.
22. *Sheehan R.E., Walls A.U., Millie D.G., Hansell D.M.* Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities // *J. Comput. Ass. Tomogr*. 2000. V.24. P.259-261.
23. *Westergren-Thorsson G., Hernnas J., Sarnstrand B.* et al. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats // *J. Clin. Invest*. 1993. V.92. P.632-637.
24. *Xu M., Deng B., Chow Y.* et al. Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: a comparison with hydrocortisone // *J. Ethnopharmacol*. 2007. V.112, No.2. P.292-299.
25. *Yaekashiwa M., Nakayama S., Ohnuma K.* et al. Simultaneous or delayed administration of hepatocyte growth factor equally regresses the fibrotic changes in murine lung injury induced by bleomycin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. V.156, No.6. P.1937-1944.

## МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ «ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ» У ВОДОЛАЗОВ

**А.Ю. Шитов**

*ФГКВООУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ*

Определено содержание молекул средней массы до и после имитированного погружения под воду в плазме крови испытуемых, имевших различную исходную устойчивость к декомпрессионной болезни, токсическому действию азота и кислорода. Выявлено увеличение концентрации молекул средней массы после имитированного погружения в барокамере в плазме крови испытуемых, неустойчивых к неблагоприятному действию факторов гипербарической среды. Обнаруженные изменения наиболее выражены при развитии декомпрессионного газообразования и токсическом действии кислорода. Показано однонаправленное действие неблагоприятных факторов гипербарии в отношении возникновения эндогенной интоксикации у человека с возможным развитием синдрома «гипербарической интоксикации».

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, водолаз, декомпрессионная болезнь, токсическое действие азота, токсическое действие кислорода.

### MOLECULES OF MIDDLE MASS AS AN INDICATOR OF DIVERS' «HYPERBARIC INTOXICATION»

**A.Yu. Shitov**

*Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov Ministry of Defence RF*

The aim of the study was to determine the content of the molecules of middle mass before and after a simulated «diving» in the blood plasma of subjects who had different initial resistance to decompression sickness, toxic effect of nitrogen and oxygen. An increase in the concentration of the middle mass molecules was revealed after a simulated dive in a pressure chamber in the blood plasma of subjects who were unstable to the adverse effects of hyperbaric factors. The changes discovered are the most prominent in the development of decompression gas-generation and toxic effect of oxygen. Unidirectional action of unfavorable hyperbaric factors was shown to induce human endogenous intoxication with possible development of the syndrome of «hyperbaric intoxication».

**Keywords:** endogenous intoxication, diver, decompression sickness, the toxic effect of nitrogen, oxygen toxicity.

В последние годы в связи с развитием в России любительского подводного плавания (дайвинга) заболеваемость специфической водолазной патологией – декомпрессионной болезнью (отравление кислородом) – значительно выросла [4]. Нередко из-за полиморфизма жалоб таких больных, недостаточного знания патогенеза и особенностей развития патологии врачи назначают консультации многочисленных специалистов и необоснованные лабораторные исследования, что ведёт к отсрочке специфического лечения и ухудшению прогноза заболевания. В то же время известно, что при целом ряде патологических состояний (токсемии, шоке, почечной недостаточности), а также при многих заболеваниях в плазме крови появляются в повышенных концентрациях молекулы средней массы (МСМ). Эти соединения

чаще всего играют роль неспецифических маркеров интоксикации. Имеются данные о том, что МСМ обуславливают не только синдром эндогенной интоксикации, но и нарушения микроциркуляции, расстройства деятельности почек, подавление иммунного ответа организма, снижение активности ферментов, нарушение транспорта ионов натрия и калия через мембраны, угнетение фагоцитоза и процессов синтеза гемоглобина [15].

Согласно современным представлениям, основное место в патогенезе декомпрессионной болезни (ДБ) занимает циркуляторная, а при токсическом действии кислорода и азота – тканевая гипоксия [8]. Различными исследователями было показано, что в случае возникновения водолазной патологии гипоксия служит причиной развития эндогенной интоксика-

ции на фоне активного протекания реакций перекисного окисления липидов и расстройства работы антиоксидантной системы. В этих условиях количество МСМ может являться показателем тяжести наступающих расстройств и эффективности проводимой интенсивной терапии [5, 12]. В то же время роль этих молекул в патогенезе указанных нарушений представляется неопределённой.

Целью исследования было определение содержания МСМ в плазме крови испытуемых, имевших различную исходную устойчивость к неблагоприятным факторам гипербарии (ДБ, токсическому действию азота и кислорода), до и после имитированного погружения в барокамере. Кроме того, мы попытались определить роль МСМ в механизмах нарушений функций организма, развивающихся при действии этих факторов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании с участием 36 испытуемых-добровольцев (мужчин) в возрасте 22-28 лет, допущенных по состоянию здоровья к совершению спусков под воду, оценивалось содержание МСМ до и после определения их устойчивости к неблагоприятным факторам гипербарии. В настоящее время такая устойчивость устанавливается при непосредственном воздействии на испытуемого данных факторов в дозах, не позволяющих развиться заболеванию или неблагоприятному состоянию. При этом используются методики, изложенные в руководящих документах, определяющих организацию водолазных спусков и их медицинское обеспечение [11]. Ряд этих методик был доработан и усовершенствован нами в ходе проведения исследования<sup>1,2</sup>.

С участием каждого из 36 испытуемых-добровольцев было проведено три серии исследований. Первая серия – «спуск под воду» в барокамере ПДК-2 на глубину 30 м (0,4 МПа) при дыхании воздухом, нахождение под этим давлением в течение часа, а затем декомпрессия по специальному режиму, предназначенному для оценки исходного уровня декомпрессионного внутрисосудистого газообразования и определения индивидуальной устойчивости водолазов к ДБ с выставлением оценки по усовершенствованной нами методике с использованием шкалы Спенсера в модификации Л.К. Волкова [1]. Для локации газовых пузырьков в кровотоке применялась ультразвуковая установка, использующая принцип Допплера, с рабочей частотой ультразвука 5 МГц и наконечником датчиком для слуховой индикации сигнала кровотока. Локация пузырьков у испытуемых по-

сле «погружения» осуществлялась в положении лёжа на спине во II-IV межреберьях слева от грудины и III-IV – справа, в проекции осевого кровотока лёгочной артерии.

Вторая серия – «спуск под воду» в барокамере ПДК-2 на глубину 20 м (0,3 МПа) с нахождением под этим давлением в течение 45 минут при дыхании медицинским кислородом и определением индивидуальной устойчивости водолазов к токсическому действию кислорода усовершенствованным нами способом. Во время нахождения испытуемых в барокамере определяли показатели, характеризующие состояние функций сердечно-сосудистой системы (измеряли артериальное давление и пульс, рассчитывали минутный объём кровообращения), и по их отклонению от нормальных значений оценивали устойчивость к токсическому действию кислорода.

Третья серия – «погружение под воду» на глубину 70 м (0,8 МПа) в барокамере ПДК-2 при дыхании воздухом с нахождением под этим давлением в течение 10 минут. В период компрессии и пребывания под максимальным давлением осуществлялось наблюдение за адекватностью поведения обследуемых, проводились психофизиологические тесты. Оценка устойчивости испытуемых к токсическому действию азота определялась по их поведению во время компрессии и пребывания под максимальным давлением в барокамере, а также по различию в успешности выполнения психофизиологических тестов (оценивали память, внимание, мышление, координацию тонкой мышечной деятельности) до и во время «погружения» в барокамере.

На проведение исследования было получено положительное решение комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол №59 от 31.10.2006 г.).

В плазме крови всех испытуемых до и через час после «погружения» оценивали уровень МСМ. Для этого использовался скрининговый метод определения молекул, основанный на освобождении плазмы крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты (10% раствор) и количественном определении (при помощи прямой спектрофотометрии) в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня среднемолекулярных пептидов по поглощению в монохроматическом световом потоке [2, 10]. Использовалась длина волны 254 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением промежуточных продуктов интенсивного протеолиза) и 280 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ). Для вычисления оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Beckman DU-800 (США).

<sup>1</sup> Патент РФ №2370204 от 20.10.2009 г.

<sup>2</sup> Патент РФ №2417788 от 10.05.2011 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе первой, второй и третьей серий исследования испытуемые были разделены по уровню устойчивости к факторам гипербарии на три группы: устойчивые, среднеустойчивые и неустойчивые.

В первой серии 12 человек оказались устойчивыми к ДБ, 18 – среднеустойчивыми и 6 – неустойчивыми. При проведении первой серии были получены результаты, свидетельствующие о повышении содержания МСМ после «погружения» в группах среднеустойчивых и неустойчивых к ДБ испытуемых, хотя данные оказались достоверными лишь при использовании волны длиной 254 нм (см. таблицу). При этом в ходе определения оптической плотности при такой длине волны оказалось, что уровень МСМ, полученный после «погружения» в группах неустойчивых и среднеустойчивых к ДБ, значительно превышает таковой в группе устойчивых. При использовании длины волны 280 нм полученные данные были достоверны только в группе лиц, неустойчивых к ДБ.

Во второй серии 9 человек были признаны устойчивыми к токсическому действию кислорода, 19 – среднеустойчивыми и 8 – неустойчивыми. Проведение этой серии показало, что при использовании любой длины волны в группах испытуемых, имевших низкую и среднюю устойчивость к токсическому действию кислорода, количество МСМ после «погружения» значительно превышало таковое до него. Кроме того, количество молекул, определенное после «погружения» в группах среднеустойчивых и неустойчивых к токсическому действию кислорода, превышает таковое после «погружения» в группе устойчивых к данному неблагоприятному фактору гипербарии испытуемых.

В третьей серии 13 человек оказались устойчивыми к токсическому действию азота, 17 – среднеустойчивыми и 6 – неустойчивыми. Результаты, полученные в этой серии, указывают лишь на тенденцию увеличения количества МСМ после «погружения».

Кроме этого, соотношение фракций МСМ<sub>280/254</sub> во всех сериях исследования после «погружения» имеет

**Уровень МСМ в плазме крови испытуемых (n=36), имевших различную устойчивость к неблагоприятным факторам гипербарии, усл. ед.**

Группы испытуемых	Время исследования	Показатели	Серии исследования		
			первая	вторая	третья
Устойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,257±0,013	0,254±0,013	0,249±0,014
		λ=280 нм	0,31±0,019	0,314±0,02	0,308±0,02
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,204	1,238	1,234
	после «погружения»	λ=254 нм	0,243±0,025	0,245±0,027	0,24±0,026
		λ=280 нм	0,319±0,037	0,328±0,026	0,313±0,038
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,312	1,339	1,305
Среднеустойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,253±0,019	0,256±0,018	0,25±0,018
		λ=280 нм	0,304±0,015	0,315±0,03	0,301±0,026
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,202	1,23	1,202
	после «погружения»	λ=254 нм	0,276±0,014***	0,267±0,019**	0,256±0,015
		λ=280 нм	0,312±0,028	0,292±0,024***	0,3±0,029
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,131	1,094	1,173
Неустойчивые	до «погружения»	λ=254 нм	0,25±0,021	0,248±0,014	0,25±0,02
		λ=280 нм	0,31±0,032	0,301±0,024	0,298±0,029
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,240	1,212	1,194
	после «погружения»	λ=254 нм	0,35±0,021***	0,349±0,011***	0,276±0,012
		λ=280 нм	0,362±0,028*	0,353±0,007***	0,354±0,010
		МСМ <sub>280/254</sub>	1,035	1,013	1,14

\*различия достоверны по сравнению с данными, полученными в той же серии и группе до «погружения», p≤0,05;

\*\*различия достоверны по сравнению с данными, полученными в той же серии в группе устойчивых испытуемых после «погружения», p≤0,05.

тенденцию к снижению. Наиболее выраженное снижение наблюдается в первой серии в группе испытуемых, неустойчивых к ДБ, а также во второй серии в группе испытуемых, неустойчивых к токсическому действию кислорода.

Обнаруженное в первой серии повышение концентрации МСМ у лиц, неустойчивых к ДБ, может быть обусловлено накапливающимися протеолитическими ферментами в самих повреждённых органах или в крови, а также катаболическими процессами и усилением реакций эндогенной интоксикации, сопровождающих развитие гипоксии клеток, тканей и органов при действии декомпрессионных газовых пузырьков. При этом накопление МСМ не только является маркером эндогенной детоксикации при ДБ, но и усугубляет течение патологического процесса, оказывая влияние на деятельность всех органов и систем [19]. Однако основная особенность МСМ заключается в их биологической активности: данные соединения способны еще более усугублять метаболические нарушения, ставшие причиной их синтеза, образуя своеобразный порочный круг [3, 5, 6, 7].

Во второй серии одним из следствий избытка кислорода в организме явилось образование свободных радикалов, взаимодействующих с липидами и белками и повреждающих мембранные структуры клеток. Увеличенное образование свободных радикалов при подводных погружениях, приводящее к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованию МСМ, обнаруживалось и ранее различными авторами [13, 14]. Результаты проведённого нами исследования показывают, что активация процессов ПОЛ и последующее образование МСМ может быть вызвано целым рядом причин. Ими могут быть не только токсическое действие кислорода (что кажется бесспорным), но также декомпрессионное газообразование и токсическое действие азота. Это наводит на мысль о том, что в патогенезе водолазных заболеваний (особенно ДБ и отравления кислородом) имеются общие механизмы, которые, скорее всего, связаны с развитием гипоксии и активацией процессов ПОЛ при их возникновении.

Снижение соотношения фракций МСМ<sub>280/254</sub> во всех сериях исследования (особенно у лиц, неустойчивых к ДБ и токсическому действию кислорода) обусловлено уменьшением количества биологически активных веществ, определяемых при длине волны 280 нм, и повышенным накоплением промежуточных продуктов интенсивного протеолиза, определяемых при длине волны 254 нм, что косвенно указывает на нарушения механизмов деятельности выделительной и иммунной системы у таких испытуемых, т.к. известно, что в норме до 95% всех МСМ удаляется путём гломерулярной фильтрации [20].

Учитывая результаты проведённых исследований, представляется, что эндогенная интоксикация играет весьма существенную роль в развитии водолазной патологии, поскольку основным элементом патогенеза большинства водолазных заболеваний является формирование гипоксии в клетках и тканях организма. Эта роль заключается в разнообразных эффектах МСМ, проявляющихся нарушением микроциркуляции, эритропоэза, процессов тканевого дыхания и мембранного транспорта. Всё это усугубляется ухудшением функционирования почек и снижением защитных реакций организма. Кроме того, МСМ обладают иммунодепрессивными, цитотоксическими, нейро- и психотропными свойствами, в чем и проявляется их общее интоксикационное действие [16].

Таким образом, при воздействии на организм неблагоприятных факторов подводных погружений у неустойчивых к их действию лиц возможно формирование синдрома «гипербарической интоксикации». Данный синдром проявляется в первую очередь клинико-лабораторными показателями, указывающими на нарушение процессов ПОЛ и ухудшение антирадикальной защиты, а также обнаруженными нами в более ранних исследованиях расстройствами водно-электролитного обмена и ухудшением работы выделительной системы [9, 17, 18]. При этом выраженность синдрома «гипербарической интоксикации» имеет связь с устойчивостью организма к факторам гипербарии, а выраженность интоксикации можно оценить по уровню МСМ в плазме крови.

## ВЫВОДЫ

1. В плазме крови водолазов, неустойчивых к токсическому действию азота, кислорода и декомпрессионной болезни, после погружения наблюдается увеличение концентрации молекул средней массы, что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов и ухудшении работы антиоксидантной защиты.
2. Наблюдающееся при подводных погружениях повышение концентрации молекул средней массы в плазме крови у водолазов, неустойчивых к действию факторов гипербарии, можно рассматривать как признак синдрома «гипербарической интоксикации» и расценивать это повышение в качестве прогностически неблагоприятного фактора развития водолазной патологии.
3. Воздействие неблагоприятных факторов водолазного погружения приводит к изменению соотношения фракций молекул средней массы, что указывает на уменьшение концентрации биологически активных веществ в плазме крови, снижение уровня защитно-компенсаторных механизмов организма и ухудшение работы выделительной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Л.К. Физиологическое обоснование профилактики декомпрессионных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМедА, 1994. 41 с.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. 1984. №3. С.138-140.
3. Дудникова Э.В., Харламова А.В. Эндогенная интоксикация у детей с хроническим гастродуоденитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Кубан. науч. мед. вестник. 2011. №2. С.42-45.
4. Зверев Д.П. Состояние функций организма человека при многократных гипербарических воздействиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2011. 22 с.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клини. лаб. диагн. 2004. №3. С.3-8.
6. Коркоташвили Л.В. Особенности эндогенной интоксикации у детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter Pylori* // Клини. лаб. диагн. 2008. №8. С.20-22.
7. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эффер. тер. 2000. №4. С.3-14.
8. Мясников А.А. Устойчивость организма к декомпрессионной болезни и методы её повышения: лекция. СПб.: СПбМАПО, 2009. 48 с.
9. Мясников А.А., Чернов В.И., Шитов А.Ю. и др. Водно-электролитный обмен при тяжёлой декомпрессионной болезни и возможности его коррекции // Вестн. СПб. ун-та. 2007. Вып.3. С.30-36.
10. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клини. лаб. диагн. 2000. №1. С.9-11.
11. Правила водолазной службы Военно-морского флота ПВС ВМФ. М.: Воениздат, 2004. Ч.II. Медицинское обеспечение водолазов Военно-морского флота. 176 с.
12. Скопичев В. Г., Жичкина Л.В., Смирнова О.В. Молекулы средней массы как критерий диагностики патологических состояний: Учебно-методическое пособие для ветеринарных врачей. СПб.: Анонс, 2010. 30 с.
13. Старовойт А.В. Клинико-лабораторная оценка метаболических нарушений при воздействии повышенного и пониженного давления и подходы к их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2011. 23 с.
14. Стаценко А.В. Особенности развития гипербарического стресса при хронической кислородной интоксикации // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2008. №1. С.7-10.
15. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клини. лаб. диагн. 2004. №5. С.3-10.
16. Тупикова З.А. Среднемолекулярные уремические токсины (обзор литературы) // Вопр. мед. химии. 1983. Вып.1. С. 2-10.
17. Шитов А.Ю. Взаимосвязь функционирования почек с устойчивостью человека к декомпрессионной болезни // Справ. врача общ. практ. 2012, №1. С.43-47.
18. Шитов А.Ю. Механизмы регуляции водно-электролитного обмена в гипербарических условиях // Терапевт. 2012. №3. С.36-42.
19. Эсаулова Т.А. Молекулы средней массы как показатель интоксикации у работников астраханского газового комплекса и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий // Вестн. нов. мед. технол. 2009. №1. С.50-51.
20. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространённом перитоните // Клини. лаб. диагн. 2004. №10. С.20-22.

## ПРОФИЛАКТИКА РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АМПУТАЦИИ БЕДРА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

**А.В. Ульянов**

*Смоленская областная клиническая больница*

Представлены результаты использования низкоинтенсивного лазерного облучения в целях профилактики послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра у пациентов с острой и хронической артериальной ишемией. Даны результаты ультразвукового исследования культы бедра. Проанализированы факторы риска развития осложнений.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, ампутация бедра, лазерное облучение, послеоперационные раневые осложнения.

### PREVENTION OF WOUND COMPLICATIONS IN LEG AMPUTATION IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC ARTERIAL ISCHEMIA BY LASER IRRADIATION

**A.V. Ulyanov**

*Regional clinical hospital of Smolensk*

The article presents the results of using low-intensity laser irradiation in order to prevent the development of postoperative wound complications in patients with acute and chronic arterial ischemia of the lower extremities after the leg amputation. The results of ultrasonic research are presented. The risk factors of development of wound complications were investigated.

**Key words:** obliterating atherosclerosis, leg amputation, laser irradiation, postoperative wound complications.

К настоящему времени частота облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у лиц старше 50 лет превышает 10%. Доля производимых высоких ампутаций бедра у этих больных – от 10 до 47%, и, несмотря на успехи реконструктивной сосудистой хирургии, она продолжает неуклонно расти [1]. Частота послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра составляет от 23,1 до 41,8% и на протяжении многих лет не имеет тенденции к снижению [6].

В настоящей работе проведено исследование возможностей применения лазерного облучения для снижения частоты развития послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 378 больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей,

которым была выполнена ампутация бедра. Все больные находились на лечении в ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Смоленска. Показанием к операции служили острая и хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, неэффективность консервативного лечения и невозможность выполнения реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. Основными причинами отказа от прямых реконструктивных операций явились наличие атеросклеротической гангрены нижней конечности (прямое показание к ампутации), а также многоэтажные окклюзионные поражения подвздошной и бедренной артерии по данным ангиографии (невозможность проведения эффективной реконструктивной операции). Средний возраст больных составил  $61,4 \pm 10,52$  года, соотношение мужчин и женщин – 6,7:1,0.

Исследование включало ретроспективную и проспективную части. В ретроспективную часть вошли 254 больных, у которых изучали структуру послеоперационных раневых осложнений и выявляли основные

факторы риска развития раневых осложнений при ампутации бедра. Проспективную часть составили 124 клинических наблюдения: здесь изучали эффективность использования различных способов и режимов лазерного облучения как метода профилактики раневых осложнений. Больные, вошедшие в проспективную часть исследования, были разделены на четыре группы: в трех из них применялись различные параметры облучения, 4-я группа – контрольная: больные не получали лазерного облучения.

Для обработки раны культи бедра лазерным облучением применялся серийно выпускаемый аппарат модели «Улей 2КМ» Калужского медико-технического лазерного центра. Параметры лазерного облучения культи конечности: длина волны 0,890 мкм, режим излучения – импульсный, частота следования импульсов – от 8000 до 30 000 Гц. Облучение осуществлялось ежедневно на протяжении 10 суток, начиная с первых суток после операции. Длительность экспозиции – 4 минуты, общее число больных, которым было применено облучение культи бедра, составило 95 человек. В 1-й группе (n=31) использовалось лазерное излучение с частотой следования импульсов 8000 Гц и мощностью 7 мВт/см<sup>2</sup>. Во 2-й группе (n=31) применялось излучение с частотой 30 000 Гц и мощностью 27 мВт/см<sup>2</sup>. В обеих группах излучатели располагались удаленно, на расстоянии 2-3 см от поверхности раны. В 3-й группе (n=33) излучатели устанавливались контактно на медиальную и латеральную поверхности культи бедра, в 2 см от угла раны. Вектор излучения направлялся параллельно плоскости раны. Используемые параметры в 3-й группе: частота облучения 30 000 Гц, мощность – 27 мВт/см<sup>2</sup>. В контрольную группу были включены 29 больных, которым облучение не проводилось.

Влияние лазерного облучения на раневой процесс оценивали по данным УЗИ мягких тканей культи бедра. УЗИ выполняли на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода. Для уменьшения доли субъективных ошибок и возможности компьютерной обработки данных анализ ультразвукового изображения осуществляли с учетом стандартизированных признаков [2]. Наиболее важными в характеристике раневого процесса явились два оценочных критерия: наличие очагового (жидкостного или инфильтративного) образования и степень снижения эхогенности тканей в области раны. Эхогенность оценивали в диапазоне от 0 до 4 баллов, при этом уровень 0 баллов соответствовал ситуации, когда эхогенность области раны мало отличалась (или совсем не отличалась) от соседних участков культи бедра.

Результаты были обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Показатель статистической значимости (p) оценивался методом  $\chi^2$ -критерия и с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Описание количественных при-

знаков представляли в виде  $M \pm m$ , где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Качественные признаки представляли в виде долей (%) абсолютных чисел (n).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота раневых осложнений при использовании лазерного облучения в послеоперационном периоде составила 16,66% клинических случаев (15 больных из 95). В группе пациентов, у которых лазерное облучение не применялось, данный показатель был равен 26,5% (75 больных из 283,  $\chi^2=3,928$  с I степенью свободы;  $p=0,047$ ). Количество реампутаций достигло 2,1% (2 больных из 95). Продолжительность послеоперационного периода составила  $12,4 \pm 3,16$  суток ( $t=-6,188$ ; число степеней свободы – 376;  $p=0,001$ ). Результаты, полученные при сравнении клинического эффекта от воздействия на раневой процесс различных методик лазерного облучения, представлены в табл. 1.

Наиболее выраженный эффект наблюдался в 3-й клинической группе больных. Раневые осложнения, как правило, выявлялись не ранее третьих суток послеоперационного периода. Наиболее частыми осложнениями являлись нагноение раны и ишемический некроз мягких тканей культи бедра. Анаэробная газовая гангрена этих тканей развилась дважды: у больных 1-й и контрольной групп. Оба клинических наблюдения закончились летальным исходом. Анализируя структуру послеоперационных раневых осложнений, следует отметить значительное снижение частоты ишемических некрозов мягких тканей культи бедра, что, по нашему мнению, объясняется основным биологическим эффектом лазерного облучения – усилением репаративных процессов и оксигенации в зоне облученных тканей культи бедра [4]. Прямым следствием снижения количества раневых осложнений можно считать уменьшение числа реампутаций в основных группах больных по сравнению с контрольной, что особенно важно для сохранения функциональных качеств культи, а в дальнейшем – для улучшения исходов протезирования. Результаты УЗИ послеоперационной раны культи бедра у 58 больных представлены в табл. 2.

Очаговые гомогенные образования на третьи сутки послеоперационного периода обнаружены у 11 больных. Это были единичные подапоневротические образования однородной эхоструктуры. Размеры их колебались от 2,12 до 3,73 см. На 7-е сутки исследования было диагностировано наличие трех очаговых образований со значительно уменьшенными размерами, причем во всех случаях серомы самостоятельно опорожнились во время перевязок в послеоперационном периоде. Под действием лазерного облучения отмечалась выраженная тенденция к сокращению количества и размеров очаговых жидкостных образо-

Таблица 1

**Основные результаты применения лазерного облучения  
(частота раневых осложнений)**

Показатель		Группы							
		1-я		2-я		3-я		контроль	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частота раневых осложнений		6	19,35	5	16,12	4	12,12	9	31,03
Характер раневых осложнений	Нагноение раны	4	12,90	3	9,67	3	9,09	3	10,34
	Ишемический некроз мягких тканей культи бедра	1	3,22	1	3,22	-	-	3	10,34
	Анаэробная гангрена культи бедра	1	3,22	-	-	-	-	1	3,44
	Раневой подкожный экссудат (серома)	-	-	-	-	1	3,03	2	6,89
	Тромбофлебит культи бедра	-	-	1	3,22	-	-	-	-
Частота реампутиаций		1	3,22	1	3,22	-	-	3	10,34
Летальность		7	22,58	6	19,35	6	18,18	8	27,58
Длительность послеоперационного периода, сутки		13,5±4,31		12,9±3,83		11,0±4,58		15,6±5,96	

Таблица 2

**Очаговые образования и экзогенность тканей в области  
послеоперационной раны, по данным УЗИ**

Показатель	Послеоперационный период, сутки	Группы							
		1-я		2-я		3-я		контроль	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество образований	3-и	3	20,0	3	21,42	2	12,50	3	23,07
	7-е	1	6,66	-	-	-	-	2	15,38
Эхогенность тканей, баллы	3-и	3,6±0,12		3,3±0,13		3,1±0,10		3,5±0,14	
	7-е	1,9±0,15		2,2±0,11		1,1±0,08		2,7±0,20	

ваний. К 7-м суткам послеоперационного периода это отмечено у 7 больных из 8. Уменьшение воспалительных явлений в области послеоперационной раны под воздействием лазерного облучения подтверждено изменениями степени экзогенности мягких тканей. Если на третьи сутки послеоперационного периода разница в показателях была незначительной, то на 7-е отмечен выраженный положительный эффект, заключающийся в нормализации экзогенности тканей в области послеоперационной раны.

Исследовалась микрофлора раневого отделяемого у больных на фоне лазерного облучения по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Не отмечено какого-либо весомого сдвига в картине микробного пейзажа у больных, получавших ла-

зерное облучение, по сравнению с контрольной группой. Однако обнаружено некоторое снижение частоты выявления условно-патогенных штаммов и отсутствие данного эффекта в отношении «устойчивой» внутрибольничной микрофлоры – возбудителей рода *Pseudomonas* и *Proteus*. Такую картину можно объяснить отсутствием у низкоинтенсивного лазерного облучения прямого бактерицидного действия. Вместе с тем усиление защитных сил организма является значимым барьером для малоагрессивных штаммов условно-патогенной флоры, хотя оно незначительно влияет на «устойчивую» и агрессивную внутрибольничную микрофлору. В раневом отделяемом велико число микробных ассоциаций, и данный показатель в основных группах мало отличался от группы контроля.

Таблица 3

**Результаты микробиологического исследования раневого отделяемого, количество штаммов**

Вид возбудителя	Группы			
	1-я	2-я	3-я	контроль
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4	5	4
<i>S. aureus</i>	2	2	1	6
<i>Proteus vulgaris</i>	3	2	3	2
<i>Pseudomonas diminuta</i>	1	2	3	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	-	2	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	1	2
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	-	2	-	2
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	2
Всего исследований	12	10	12	16
Количество штаммов	16	14	16	20
Количество микробных ассоциаций	4 (33,3%)	4 (40,0%)	3 (25,0%)	4 (25,0%)

Нами проведен анализ прогностической значимости основных факторов риска, влияющих на развитие послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра.

**Возраст.** Средний возраст больных, имевших послеоперационные раневые осложнения, – 65,8±10,31 лет, больных без осложнений – 54,7±7,82 лет ( $t=10,999$ ; число степеней свободы – 376;  $p=0,001$ ). При анализе отдельных возрастных групп, определенных в соответствии с классификацией ВОЗ, можно отметить связанное с возрастом увеличение частоты раневых осложнений и летальности. Наиболее высокие показатели отмечены у пациентов старческого возраста (табл. 4).

**Длительность заболевания.** При изучении влияния длительности артериальной ишемии на частоту развития послеоперационных раневых осложнений выявлено, что выполнение ампутации спустя 24 часа

от начала острой артериальной ишемии приводило к развитию осложнений у 21,21% (7 из 33 больных). Выполнение ампутации в течение первых 24 часов от начала заболевания характеризовалось меньшим количеством раневых осложнений – 15,38% (2 из 13 больных). У больных с хронической артериальной ишемией при продолжительности периода декомпенсации свыше двух недель доля послеоперационных раневых осложнений составила 32,08% (43 из 134 больных), а при выполнении ампутации в более ранние сроки частота осложнений уменьшалась до 19,19% (38 из 198 больных,  $\chi^2=6,525$  с I степенью свободы;  $p=0,011$ ).

**Стадия заболевания.** Наличие III стадии облитерирующего атеросклероза обуславливало развитие раневых осложнений в 19,07% (33 из 173 больных), при IV стадии этот показатель составлял 30,18% (48 из 159 больных,  $\chi^2=4,962$  с I степенью свободы;  $p=0,026$ ).

Таблица 4

**Частота раневых осложнений и летальность в различных возрастных группах**

Возрастные группы	Число больных		Частота осложнений		Летальность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 45 лет	21	5,55	1	4,76	-	-
46-60 лет	115	30,42	24	20,86	13	11,30
61-75 лет	199	52,64	50	25,12	25	12,56
76 лет и старше	43	11,37	15*	34,88	9*	20,93

\* $\chi^2=5,316$  с I степенью свободы;  $p=0,021$  (при сравнении первой и последней возрастных групп).

Такие показатели, по-видимому, можно объяснить наличием у больных с IV стадией облитерирующего атеросклероза инфицированных некротических очагов в области стопы и голени, что создает благоприятный фон для инфицирования послеоперационных ран [5].

**Уровень артериальной окклюзии и уровень ампутации.** При окклюзии на уровне бифуркации аорты и подвздошных артерий осложнения имелись в 29,75% (36 из 121 больного); при окклюзии на уровне бедренной артерии – в 21,33% (51 из 239 больных); при окклюзии на уровне подколенной артерии и артерий голени – в 16,66% (3 из 18). В зависимости от уровня ампутации частота раневых осложнений составляла: при ампутации на уровне верхней трети бедра – 29,74% (47 из 158 больных,  $\chi^2=4,728$  с I степенью свободы;  $p=0,030$ ); средней трети – 19,09% (40 из 201 больного); нижней трети – 15,78% (3 из 19 больных). Важным фактором, влияющим на развитие раневых осложнений, явилось несоответствие уровней артериальной окклюзии и выполненной ампутации бедра. Такое несоответствие отмечалось в 6,87% (26 больных из 378). Раневые осложнения имелись в 46,15% (12 больных из 26). При правильном выборе уровня ампутации осложнения наблюдались в 22,15% (78 больных из 352,  $\chi^2=6,419$  с I степенью свободы;  $p=0,011$ ). Из них в 19 случаях, по данным УЗДГ и ангиографии, артериальная окклюзия распространялась до уровня подвздошных артерий и выше, но ампутации были выполнены на уровне средней трети бедра. В этой ситуации у 9 больных (47,36%) в дальнейшем развились раневые осложнения, а у 5 (26,31%) понадобилась реампутация бедра. Следует отметить, что большинство хирургов придерживаются мнения, что в таких случаях показана ампутация на уровне верхней трети бедра [3]. В 7 случаях при окклюзии общей бедренной артерии выполнена ампутация на уровне нижней трети бедра, что также является примером несоответствия уровней артериальной окклюзии и выполняемой ампутации. Осложнения в данном случае развились в 42,85% (3 больных), в 14,28% (1 больной) понадобилась реампутация.

Антибиотикопрофилактика осуществлялась у 105 из 378 больных. Применялись цефалоспорины II и III поколения (цефуроксим, цефотаксим). У больных, которые не получали антибиотики, раневая инфекция развилась в 27,10% случаев (74 из 273 больных), а у пациентов, которым антибиотикопрофилактику назначали, – в 15,23% (16 из 105,  $\chi^2=5,252$  с I степенью свободы;  $p=0,022$ ). Частота реампутаций у первых составила 5,49% (15 из 273), у вторых – 2,85% (3 из 105).

## Выводы

1. Применение низкоинтенсивного лазерного облучения у больных с острой и хронической артериальной

ишемией нижних конечностей позволило снизить частоту послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра с 26,50 до 16,66%.

2. Из изученных методов лазерного облучения культы бедра в раннем послеоперационном периоде наиболее эффективным является контактный метод с частотой импульсов 30 000 Гц, экспозицией 4 минуты, с контралатеральным расположением излучателей в углах раны.

3. УЗИ послеоперационной раны культы бедра позволяет осуществлять мониторинг течения раневого процесса и на ранних этапах выявлять наличие осложнений.

4. Видовой состав микрофлоры раневого отделяемого при ампутации бедра у больных с артериальной ишемией в 25-40% представлен микробными ассоциациями. Наиболее часто при посеве раневого отделяемого выделялись микроорганизмы *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* и *Proteus vulgaris*.

5. Прогноз развития послеоперационных раневых осложнений при ампутации бедра у больных с артериальной ишемией нижних конечностей следует строить с учетом следующих факторов риска: старческий возраст больного; длительность периода декомпенсации хронической артериальной ишемии нижней конечности более двух недель; наличие IV стадии ишемии нижней конечности; ампутация на уровне верхней трети бедра (несоответствие уровней артериальной окклюзии и произведенной ампутации бедра); отказ от проведения антибиотикопрофилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш Л.С., Золотов Г.К., Чеченин Г.И. и др. Динамика показателей числа больших ампутаций и летальности при заболеваниях артерий конечностей в период 1993-2007 годы. Результаты популяционного исследования // Ангиол. сосуд. хир. 2010. №3. С.20-25.
2. Борсуков А.В. Диагностика очаговых поражений органов брюшной полости, забрюшинного пространства и методические основы их терапии под ультразвуковым контролем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2001.
3. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Муравьева Я.Ю. и др. Тактические ошибки в хирургическом лечении больных с критической ишемией нижних конечностей при поражении артерий бедра и голени // Хирургия. 2011. №5. С.62-64.
4. Гавриленко А.В., Мусаев М.М. Лазерные методики в комплексном лечении больных трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии // Хирургия. 2011. №4. С.62-64.
5. Исмаилов Н.Б., Веснин А.В. Исследование микробного спектра язвенно-некротических поражений у геронтологических больных с хронической ишемией нижних конечностей // Ангиол. сосуд. хир. 2009. №2. С.36-40.
6. Суковатых Б.С., Князев В.В. Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. 2008. №3. С.53-57.

## НЕФРОЛИТИАЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

**Д.С. Алаев, И.В. Котова**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Проведен анализ историй болезни больных, оперированных в 2000-2010 гг. по поводу первичного гиперпаратиреоза. Более чем у половины из них выявлен нефролитиаз, часто он был «ведущим» симптомом и являлся причиной обследования. В результате проведенного анализа выявлена большая распространенность нефролитиаза у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, нефролитиаз, коралловидные камни.

### NEPHROLITHIASIS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

**D.S. AlaeV, I.V. Kotova**

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Analysis of 185 patients operated on from 2000 to 2010 was carried out. Nephrolithiasis was diagnosed in 108 (58,3%). In 45 (24,3%), it was a guiding symptom which caused symptom survey for PHPT. Renal PHPT form accounted for 25%. Staghorn kidney stones were found in 17 (9,1%). Two-sided nephrolithiasis was observed in 15 (8,1%); in 4 patients, it was due to staghorn stones. The analysis revealed a high prevalence of nephrolithiasis in patients with PHPT.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, nephrolithiasis, coral stones.

Изменения со стороны мочевыделительной системы при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) проявляются прежде всего гиперосмолярным (инсипидарным) синдромом: полиурией, полидипсией, снижением скорости клубочковой фильтрации и гипостенурией. Снижение концентрационной способности обусловлено нарушениями почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону из-за массивной гиперкальциемии. Выявляется почечный канальцевый ацидоз, клинически проявляющийся жаждой, полиурией, никтурией [1, 9, 10, 12]. Для ПГПТ характерны образование двусторонних коралловидных камней и рецидивирующий уролитиаз. Частота ПГПТ как этиопатогенетического фактора нефролитиаза составляет 7-8%. У пациентов с коралловидными камнями в почках и рецидивным камнеобразованием он встречается значительно чаще: в 20-50% [2, 4, 5, 6, 7, 11, 12].

Нефролитиаз, обусловленный ПГПТ, не имеет каких-либо патогномоничных симптомов, и выделить его по этиологическому компоненту можно лишь на основании лабораторных данных и специальных методов диагностики. У таких пациентов диагноз ПГПТ устанавливается при динамическом исследовании

уровня кальция (перемежающаяся гиперкальциемия) и выявлении повышенного уровня паратиреоидного гормона. Для ПГПТ, сопровождающегося нефрокальцинозом и нефролитиазом, характерна нормокальциемия с перемежающимся минимальным увеличением уровня кальция [3, 13, 14]. Выраженность и характер болевого симптома определяются локализацией, подвижностью, величиной и формой камня. Частота почечной колики составляет от 38 до 90% [8, 11].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ историй болезни 185 пациентов, оперированных в течение 10 лет (2000-2010) в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, свидетельствовал о ведущей роли нефролитиаза у 108 больных. У 45 пациентов он был «ведущим» симптомом и являлся причиной обследования по поводу ПГПТ. Почечная форма этого заболевания составила 25% от общего числа больных, коралловидные камни почек обнаружены у 17%. Двусторонний нефролитиаз отмечен у 15 пациентов, в четырех наблюдениях он был обусловлен коралловидными камнями. При изучении отдаленных результатов у 5 паци-

ентов с почечной формой выявлен персистирующий ПГПТ, во всех случаях обусловленный гиперплазией окологлистовидных желез (ОЩЖ).

При почечной форме ПГПТ в соответствии с гистоструктурой обнаружены следующие морфологические формы ОЩЖ: аденома – у 22 больных (48,8%), гиперплазия – у 20 (44,6%), рак – у трех (6,6%). Эти данные свидетельствуют о том, что нефролитиаз при аденоме и гиперплазии ОЩЖ наблюдается с одинаковой частотой. Анализ экскреции суточного кальция с мочой, проведенный в предоперационном периоде у пациентов с ПГПТ, показал, что у 48 больных с нефролитиазом экскреция кальция составляла  $7,45 \pm 0,26$  ммоль/сут, а у 50 больных без нефролитиаза –  $7,34 \pm 0,34$  ( $p=0,06$ ).

Явления нефролитиаза или нефрокальциноза в отдаленные сроки (от 6 месяцев до 10 лет после операции) сохранялись у 37 пациентов, что говорит о необратимых изменениях в паренхиме почек при ПГПТ.

Диффузный ангионейрокальциноз, приводящий к снижению клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек и в конечном счете – к хронической почечной недостаточности (ХПН), отмечен у 12 больных (6,5%). Нефрэктомия по поводу вторично сморщенной почки выполнена у 6 из них, по поводу рака почки – у двоих. При этом за время динамического наблюдения рецидива рака почки отмечено не было.

Анализ проведенного хирургического лечения на верхних мочевыводящих путях по поводу нефролитиаза у пациентов с ПГПТ отражен в таблице, где указана частота этих вмешательств до и после операции на ОЩЖ.

Самопроизвольное отхождение камней до операции наблюдалось у 17 больных (7,5%), у 14 явления нефролитиаза в отдаленные сроки полностью купировались, у 8 в послеоперационном периоде отмечалось самопроизвольное отхождение камней. Хронический пиелонефрит диагностирован в 28 наблюдениях (49%).

К факторам риска развития нарушений функции почек после операции относятся сахарный диабет, гипотензия, применение нефротоксичных препаратов до операции или интраоперационно, обструкция мочевыводящих путей конкрементами, гиперкальци-

емический криз до операции, а также уже существующая на дооперационном этапе ХПН. У четырех пациентов ранний послеоперационный период (до полугода) осложнился острой почечной недостаточностью (ОПН) в результате декомпенсации ранее имевшейся ХПН. У двух больных она послужила основной причиной смерти. Один пациент в настоящее время находится на заместительной почечной терапии гемодиализом, а одной больной выполнили пересадку почки.

В послеоперационном периоде ОПН может развиваться у пациентов, не имевших ранее признаков почечной недостаточности и факторов риска ее развития. Сеанс гемодиализа в связи с развитием ОПН после удаления аденомы ОЩЖ потребовался двум пациентам, у которых ранее ХПН не была диагностирована. Функция почек в обоих случаях не восстановилась, в результате чего один пациент находится на программной заместительной почечной терапии, а другая от ее проведения отказалась, что и послужило причиной смерти. В отдаленные сроки после операции у трех пациентов ХПН, обусловленная ангионейрокальцинозом, закончилась терминальной стадией и стала основной причиной смерти. У одной из них терминальная стадия развилась через 7 лет после операции, у двух летальный исход наступил через 2-3 года.

Проведенный анализ выявил большую частоту нефролитиаза у пациентов с ПГПТ. У большинства из них это заболевание носило необратимый характер. Как правило, следствием ПГПТ являются коралловидные камни или двусторонний нефролитиаз. В наших наблюдениях он оказался ведущим клиническим симптомом у пациентов с ПГПТ.

Для выявления гиперпаратиреоза среди пациентов с коралловидным, двусторонним и рецидивным нефролитиазом в обязательном порядке следует исключить ПГПТ с помощью проведения скрининга общего и ионизированного кальция, а также паратиреоидный гормон (не менее трех-четырёх раз). Это позволит снизить риск развития гиперкальциемического криза после операции на мочевыводящих путях, а также устранить причину развития и дальнейшего прогрессирования нефролитиаза.

#### Сравнительный анализ хирургических операций на верхних мочевыводящих путях при нефролитиазе

Форма ПГПТ	Количество литотрипсий		Количество открытых операций	
	до операции на ОЩЖ	после операции на ОЩЖ	до операции на ОЩЖ	после операции на ОЩЖ
Смешанная	4	3	1	0
Почечная	8	7	5	11
Всего	12	10	6	11

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.П., Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф. и др. Особенности камнеобразования в почках у больных в семьях, отягощенных по уролитиазу // Урол. нефрол. 1993. №4. С.16-19.
2. Выродов К.С., Архипов О.И., Бондаренко А.Г. и др. Трудности в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // Кубанский науч. мед. вестн. 2009. №9. С.20-22.
3. Голохвастов Н.Н., Рыбаков Г.В., Кацев В.М. и др. Диагностическая и лечебная тактика при угрозе развития гиперпаратиреоидного криза // Хирургия эндокринных желез: Материалы 5-го (VII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 1996. С.27-29.
4. Калинин А.П., Нурманбетов Д.Н., Лукьянчиков В.С. Первичный гиперпаратиреоз. Бишкек: Илим, 1992. 242 с.
5. Марков И.Н. Почечная форма гиперпаратиреоза // Хирургия. 1980. №12. С.31-36.
6. Нурманбетов Д.Н. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза // Здоровоохр. Киргизии. 1986. №5. С.55-58.
7. Павлов А.Ю., Гусев Б.С., Никитинская Л.П. Диагностика первичного гиперпаратиреозидизма у больных коралловидным нефролитиазом // Урол. нефрол. 1983. №4. С.8-13.
8. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Бессимптомные аденомы околощитовидных желез // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Рязань, 2005. С.293-295.
9. Секреты эндокринологии / пер. с англ. под ред. Ю.А. Князева. СПб.: Невский диалект, 2001. 464 с.
10. Тиктинский О.Л., Якушев В.И. Определение магния в фильтрате мочи – диагностический тест на ПГПТ // Урол. нефрол. 1980. №1. С.22-25.
11. Трапезникова М.Ф., Калинин А.П., Тишенина Р.С. и др. Почечная форма первичного гиперпаратиреоза: Учебное пособие. М., 1997.
12. Яненко Э.К., Игнашин Н.С., Демин А.И., Борисик В.И. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез у больных с коралловидным нефролитиазом // Урология. 1990. №3. С.6-7.
13. Clark O.H. Diagnosis of primary hyperparathyroidism // Textbook of endocrine surgery / Ed. O.H. Clark, Q-Y. Duh. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1997. Ch.36. P.297-331.
14. Monchik J. Normocalcemic hyperparathyroidism // Textbook of endocrine surgery / Ed. O.H. Clark, Q-Y. Duh. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1997. Ch.41. P.333-339.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

**Ю.Г. Шапкин, Е.В. Ефимов, А.В. Хорошкевич**

*ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет*

Выполнен ретроспективный анализ 130 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике общей хирургии Саратовского государственного медицинского университета в период с 2010 по 2012 г. Анализ выявил основные факторы ухудшения прогноза лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, лечение.

### TREATMENT RESULTS IN DIABETIC FOOT SYNDROM PATIENTS

**J.G. Shapkin, E.V. Efimov, A.V. Khoroshkevich**

*Saratov State Medical University*

We carried out a retrospective analysis of 130 case histories of patients who were treated at the Clinic of General Surgery of the Saratov State Medical University from 2010 to 2012. It shows worsening factors of treatment results in patients with purulent complications of diabetic foot syndrome.

**Keywords:** diabetic foot, treatment.

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в последнее десятилетие характеризуется стойкой тенденцией к росту. Наряду с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями СД – одна из наиболее частых причин инвалидности и смертности больных [5, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 215 странах мира насчитывается 246 млн больных СД [9]. В течение последних 10 лет распространенность заболевания возросла в 1,5 раза и число больных составляет около 1 млн [8]. Постоянная тенденция к росту заболеваемости (особенно среди лиц трудоспособного возраста), преимущественно прогрессирующее течение, частые осложнения, значительные показатели инвалидности и смертности определяют большое социально-экономическое значение этой проблемы [1].

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее тяжелых осложнений СД. Международной рабочей группой по диабетической стопе было сформулировано определение этой патологии: «Синдром диабетической стопы — инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с нарушением нервной системы и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей разной степени тяжести» [4]. Эти патологические процессы развиваются одновре-

менно, взаимно отягощая друг друга, к ним присоединяются тяжелые гнойно-некротические поражения, которые характеризуются особым составом микрофлоры и протекают на фоне глубоких нарушений гомеостаза.

По данным отечественной и иностранной литературы, риск ампутаций и послеоперационной летальности при СДС достигает 25-55 и 20-30% соответственно [7]. Даже при успешном лечении у 50-60% лиц с гнойно-воспалительными поражениями стоп на фоне СД в течение 3-5 лет развиваются рецидивы заболевания с переходом в некротические поражения конечностей [9]. Лечение и прогноз при гнойно-некротических поражениях стопы всегда тяжелые, поскольку 70-90% больных госпитализируют в хирургические стационары в экстренном порядке в стадии необратимых клинических и морфологических изменений [6].

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с СДС для выявления нерешенных проблем, с которыми сталкиваются хирурги при лечении данной категории больных.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами выполнен ретроспективный анализ 130 историй болезни пациентов в возрасте от 54 до 83

лет, находившихся на стационарном лечении в клинике общей хирургии Саратовского государственного медицинского университета в период с 2010 по 2012 г. Мужчин было 72 (55,4%), женщин – 58 (44,6%). Длительность заболевания составила от 2 до 14 лет. Большинство пациентов (63,0%) имели анамнез более 5 лет. Впервые выявленный СД диагностирован у 10 больных (7,7%), которые обратились за медицинской помощью по поводу гнойно-некротических осложнений стопы.

Поражение правой стопы встречалось почти в 1,5 раза чаще, чем левой: 76 (58,5%) и 54 (41,5%) пациентов соответственно. Распределение больных согласно классификации F. Wagner было следующим: степень поражения IIв определена у 30 больных (23%), III степень – у 40 (30,8%), IV – у 40 (30,8%), V – у 20 (15,4%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство больных раньше не получали рациональной терапии СД. Ряд больных не были осведомлены о необходимости соблюдения рациональной диеты, физической активности, ухода за стопами, 10 пациентов (7,7%) знали о своем заболевании, но не употребляли пероральных гипогликемических средств, 18 (13,9%) применяли их нерегулярно. Лишь 44 пациента (33,9%) постоянно принимали пероральные сахароснижающие препараты, причем 20 из них (15,4%) – свыше 10 лет. При этом 58 (44,5%) получали инъекции инсулина, у 10 из них (7,7%) выявлена повышенная доза пролонгированного инсулина в комбинации с инсулином короткого действия.

У 108 больных (87,7%) удалось выяснить характер непосредственных причин развития гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: травма – у 42 (32,3%), потертости стопы неудобной обувью – у 22 (16,9%), ожоги от грелки – у 12 (9,2%), попытки удаления гиперкератозов, мозолей – у 10 (7,7%). Привлекает внимание частота госпитализации по поводу вялогранули-

рующей послеоперационной раны – 28 больных (21,6%), причем первичные оперативные вмешательства выполнялись в условиях поликлиники. Данный показатель свидетельствует о недостаточном, неадекватном объеме первой операции и преждевременной выписке больных.

Анализ эффективности лечения СД и характера непосредственных факторов развития гнойно-некротических поражений стоп свидетельствует о недостаточной информированности больных, незнании и невыполнении ими элементарных правил ухода за стопами, что на фоне снижения болевой чувствительности обусловило позднее обращение за медицинской помощью: от 2 до 90 суток, в среднем –  $15,5 \pm 2,3$  суток. В срок до 5 суток обратились лишь 40 больных (30,8%), от 6 до 10 – 52 (40,0%), от 11 до 21 – 12 (9,2%), от 22 до 30 – 12 (9,2%), более 30 суток – 12 (9,2%).

Стертая картина признаков воспаления и незначительная боль предопределяли позднее (более чем через месяц от начала заболевания) обращение за медицинской помощью больных с диабетической остеоартропатией. В противоположность этому, в случае возникновения гангрены изменение цвета кожи вызывало у больных тревогу и потребность обращения к врачу в среднем через  $5 \pm 1$  сутки.

На основании приведенных данных можно определить факторы, ухудшающие прогноз лечения при гнойно-некротических осложнениях СДС: низкая осведомленность о заболевании, недостаточный самоконтроль за течением СД, низкое качество жизни, неудовлетворительная гипогликемическая терапия, нарушение диеты.

Всего было выполнено 202 оперативных вмешательства, при этом в 40% наблюдений осуществлено две и более операций. Проведенные вмешательства представлены в таблице.

Высокая ампутация нижней конечности была выполнена у 12 больных (9,2%). При анализе проведенных «высоких» ампутаций зафиксировано, что половину из них выполняли после предыдущего неэффективного

### Выполненные оперативные вмешательства

Вид	Количество операций	
	абс.	%
Этапные некрэктомии	72	35,6
Вскрытие и дренирование гнойников	30	14,9
Экзартикуляция пальца	56	27,7
Аутодермопластика	26	12,8
Резекция дистального отдела стопы по Шарпу	6	3,0
Ампутация нижней конечности на уровне средней трети бедра	10	5,0
Ампутация нижней конечности на уровне средней трети голени	2	1,0

хирургического лечения. Это свидетельствует о неадекватности первичных оперативных вмешательств. Обращает на себя внимание тот факт, что лишь у 22 больных (16,9%) при выполнении операций на дистальном отделе стопы рана зажила первичным натяжением.

Послеоперационные осложнения диагностированы у 44 больных (33,8%). Среди них отмечено распространение гнойно-некротического процесса – у 30 (20,0%), нагноение послеоперационной раны – у 10 (7,6%), сепсис – у четырех (3,1%).

Анализируя продолжительность предоперационного периода, следует отметить высокую вариабельность (от 1 до 69 суток, в среднем – 9,1±3,4 суток). Данный факт свидетельствует об отсутствии унифицированного подхода к продолжительности и эффективности предоперационной подготовки больных.

При анализе биохимических показателей крови отмечен высокий уровень гликемии при поступлении больных – 10,9±3,8 ммоль/л, который в процессе лечения уменьшался до 9,5±2,1 ммоль/л на 7-е сутки и 8,4±1,9 ммоль/л на 14-е сутки стационарного лечения. У 64 больных (49,2%) была выявлена глюкозурия при поступлении в стационар, которая в среднем составляла 7,2±1,1 ммоль/л. После лечения показатели улучшились у 85% больных, глюкозурия в среднем составляла 4,4±0,9 ммоль/л. У 14 пациентов (10,1%) при поступлении в стационар была обнаружена кетоацидурия, чего не наблюдалось при выписке.

Подводя итоги, можно отметить, что гликемия, глюкозурия и кетоацидурия при поступлении больных свидетельствуют о декомпенсации СД на фоне отсутствия надлежащего лечения и развития гнойно-некротических поражений нижних конечностей. В процессе лечения данные показатели подлежали коррекции.

При госпитализации в стационар кроме СД у больных диагностирована сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца (61,6%), артериальная гипертензия (46,2%), ожирение (23,1%), хронические обструктивные заболевания легких (15,4%), метаболическая кардиомиопатия (12,3%). В анамнезе перенесенный инфаркт миокарда отмечен у 18 больных (14,9%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 16 (12,3%). Кроме СД были выявлены хронические осложнения СД: диабетическая нефропатия у 22 больных (16,9%) и диабетическая ретинопатия у 10 (7,7%).

При анализе лабораторных показателей отмечено повышение уровней мочевины и креатинина при поступлении больных до 9,0±1,2 и 153,4±5,6 мкмоль/л соответственно. Данные показатели уменьшались до нормальных значений при выписке больных из стационара: 7,8±1,1 и 113,5±4,8 мкмоль/л соответственно.

У 110 больных (84,6%) выявлено снижение уровня эритроцитов крови при поступлении: среднее значение – 3,42±0,12×10<sup>12</sup>/л. Наличие признаков хрониче-

ской анемии при поступлении также отражено в показателе уровня гемоглобина в крови – 102,6±7,4 г/л. При выписке из стационара данные показатели составляли 3,68±0,18×10<sup>12</sup>/л и 111,2±8,2 г/л соответственно.

У всех больных при поступлении в стационар лейкоцитоз достигал 10,1±2,4×10<sup>9</sup>/л. При выписке уровень лейкоцитов возвращался к норме – 6,4±1,9×10<sup>9</sup>/л. Анализ лейкоцитарной формулы показал увеличение нейтрофилов и уменьшение количества лимфоцитов, что закономерно указывало на существование гнойного процесса, а уменьшение лимфоцитов могло свидетельствовать и о развитии вторичного иммунодефицита.

В общем анализе мочи наблюдали альбуминурию у 60 пациентов (46,2%). Данный показатель возвращался к норме при выписке из стационара почти у всех больных (кроме тех, которые страдали диабетической нефропатией).

Анализ рентгенограмм костей стопы позволил определить сложные и многогранные изменения костно-суставного аппарата, которые в определенной мере являются характерными для данной патологии. Пациентов с этими изменениями можно разделить на три группы:

- атрофические процессы – 40,0%;
- гипертрофические процессы – 27,7%;
- суставные поражения – 15,4%.

Опорная функция нижней конечности сохранена у 102 больных (78,5%). Умерли в стационаре 14 человек (10,8%). Общий койко-день составил 36,81±6,24.

Проведенный ретроспективный анализ при СД показал ряд однотипных тенденций:

- позднее обращение за медицинской помощью, которое обусловлено низкой осведомленностью населения о диабете;
- декомпенсация СД на фоне самолечения или неэффективной терапии;
- неадекватность первичных оперативных вмешательств с высоким риском развития послеоперационных осложнений;
- отсутствие четкой схемы предоперационной подготовки больных;
- наличие сопутствующей патологии и других хронических осложнений СД;
- наличие хронической анемии и вторичного иммунодефицита;
- сложные и многогранные поражения костно-суставного аппарата;
- высокая летальность и продолжительность лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абышов Н.С., Закирджаев Э.Д. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзивными заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. 2005. №11. С.15-19.

2. *Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хамитов Ф.Ф.* Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы и их отражение в МКБ-10 и стандартах страховой медицины // Хирургия. 2007. №1. С.49-54.
3. *Капутин М.Ю., Овчаренко Д.В., Платонов С.А.* Морфологическая характеристика поражений артерий нижних конечностей в отечественной популяции больных сахарным диабетом // Мед. акад. журн. 2009. №4. С.118-120.
4. Международное соглашение по диабетической стопе / Международная рабочая группа по диабетической стопе. М.: Берег, 2000. 96 с.
5. *Павлова М.Г., Гусов Т.В., Лаврищева Н.В.* Синдром диабетической стопы // Трудный пациент. 2006. №1. С.49-54.
6. *Светухин А.М., Амирасланов Ю.А., Земляной А.Б.* Особенности нарушений системы гемостаза и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Хирургия. 2006. №10. С.30-34.
7. *Суковатых Б.С., Князев В.В.* Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. 2008. №3. С.25-29.
8. *Чернов В.Н., Анисимов А.Б., Гусарев С.А.* Показания к операции нижней конечности и определение ее уровня при «диабетической стопе» // Хирургия. 2009. №7. С.38-42.
9. *Moxey P.M., Hofman D., Hinchliffe R.J.* et al. Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008 // Brit. J. Surg. 2010. V.97, No.9. P.1348-1353.
10. *Wild S., Roglic A., Green R.* et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. V.27, No.5. P.1047-1053.

## БОЛЕЗНЬ КИМУРЫ (описание редкого наблюдения)

**А.А. Никитин, И.А. Казанцева, Н.З. Спиридонова, Ю.В. Горбачева, В.А. Стучилов,  
В.П. Лапшин, Е.А. Степанова**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Описано верифицированное редкое для Европы заболевание – болезнь Кимуры с классическими лучевыми и гистологическими признаками, упорным течением и устойчивостью к применявшимся методам лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Кимуры, клиника, морфология.

### KIMURA'S DISEASE (description of a rare observation)

**A.A. Nikitin, I.A. Kazantseva, N.Z. Spiridonova, Yu.V. Gorbachova, V.A. Stuchilov, V.P. Lapshin, E.A. Stepanova**

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

The authors describe a 74-year-old patient with a verified, rare for Europe Kimura's disease, its classic radiographic and histological appearance, persistent course, and resistance to the treatment methods.

**Key words:** Kimura's disease, clinical picture, morphology.

Болезнь Кимуры – редкое заболевание, представляющее собой опухолеподобный реактивный лимфо- и ангиопролиферативный процесс неясной этиологии, сопровождающийся увеличением уровня IgE в сыворотке крови. Эозинофилия в крови и наличие эозинофилов в воспалительном инфильтрате позволяют предположить, что болезнь может быть проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Имеются данные о важной роли увеличения CD4+Th2-лимфоцитов и Th2-цитокинов в патогенезе этого заболевания, однако его этиология и патогенез до сих пор остаются неизвестными.

Первое упоминание об этой болезни относится к 1937 г., когда китайские врачи Н.Т. Кимм и С. Szeto описали 7 случаев под названием «гиперпластическая эозинофильная гранулема» [2]. Однако свое название болезнь Кимуры получила по имени одного из авторов часто цитируемого исследования, опубликованного в Японии в 1948 г. [7], в котором был описан «необычный гранулематоз, сочетающийся с гиперпластическими изменениями в лимфоидной ткани и эозинофилией».

Болезнь Кимуры является эндемичной патологией с относительно высокой заболеваемостью в некоторых странах Азиатско-Тихоокеанского региона

(Япония, Китай, Индонезия и др.). Болеют чаще молодые мужчины (средний возраст 32 года, соотношение «мужчины:женщины» – 6:1). Заболевание редко наблюдается у европейцев [10], однако случаи его возникновения на территории бывшего СССР были описаны в отечественной научной литературе [1, 2].

Для болезни Кимуры характерно поражение мягких тканей в области головы и шеи, лимфатических узлов и слюнных желез с развитием плохо отграниченных плотных инфильтратов размерами от 1 до 20 см. Кожа над ними обычно не изменена, иногда наблюдается гиперпигментация. Часто поражаются мягкие ткани околушной области, орбиты, века и паховой области с вовлечением регионарных лимфатических узлов и слюнных желез (особенно подчелюстной). Инфильтраты в полости рта, околоносовых пазухах и подмышечной ямке наблюдаются редко. Имеются сведения о том, что в отличие от слезных, поражение слюнных желез реже обнаруживается у пациентов-неазиатов. Основной проблемой является медленно прогрессирующий рост очагов и обезображивающий вид элементов, особенно локализующихся в области лица.

Другой характерный для заболевания симптом – эозинофилия и увеличение IgE в сыворотке крови.

Относительное количество эозинофилов в крови может достигать 10-20% и сочетаться с лейкоцитозом. Обнаружено, что при болезни Кимуры это количество коррелирует с размерами инфильтратов и эффективностью проводимой терапии [9].

Ведущую роль в диагностике заболевания играет морфологическое исследование. При гистологическом исследовании тканей, удаленных из зоны поражения, выявляются реактивная фолликулярная гиперплазия с формированием центров размножения, окруженных большим количеством эозинофилов, лимфоцитов и тучных клеток, фиброз и пролиферация эндотелия с новообразованием кровеносных сосудов, выстланных «пухлыми» эпителиоподобными эндотелиальными клетками. В биоптатах регионарных лимфатических узлов определяется фолликулярная гиперплазия и увеличение зародышевых центров с отложением в них IgE в виде гиалиновых масс; характерна выраженная эозинофильная инфильтрация центров размножения, паракортикальной зоны и мозгового вещества с образованием эозинофильных микроабсцессов. Могут встречаться многоядерные клетки типа Уортина–Финкелдея.

Дифференциальный диагноз болезни Кимуры включает в себя лимфому, метастазы опухоли в лимфатические узлы, эозинофильную гранулему, болезнь Микуллица, саркому Капоши, саркоидоз. Необходимо также дифференцировать заболевание с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией (ALHE). Это заболевание чаще встречается у женщин среднего возраста и проявляется поверхностными хорошо отграниченными инфильтратами, при гистологическом исследовании которых преобладает ангиогенез с эпителиоподобным эндотелием, причем образование лимфоидных фолликулов и эозинофильных абсцессов, как правило, не определяется. Уровень IgE в сыворотке крови при ALHE, в отличие от болезни Кимуры, нормальный [8].

Варианты лечения болезни Кимуры включают в себя хирургическое удаление инфильтрата, кортикостероидную терапию и радиотерапию. Имеются данные о том, что радиотерапия (20-45 Грей) является более эффективным методом по сравнению с остальными [5]. Продолжается поиск новых способов лечения: применение цитостатиков (циклоспорин 5 мг/кг в день), которые воздействуют на Th2-лимфоциты [3], винкристина [6], стероидов с лазерной терапией и блокаторами лейкотриеновых рецепторов, препаратов ретиноидной кислоты [4].

Болезнь Кимуры имеет доброкачественное течение, случаев перехода в злокачественные новообразования не зафиксировано. Так, например, A.R. Arshad описал 8 случаев этого заболевания в отделении пластической хирургии у мужчин в возрасте от 18 до 46 лет с хорошим прогнозом после хирургического лечения на фоне кортикостероидной терапии (наблюдения длились от 1 года до 20 лет). M.D. Nyrop (1994)

сообщил о доброкачественном течении болезни на протяжении 12 лет после хирургического лечения у мужчины с впервые выявленным заболеванием в возрасте 25 лет.

### Приводим собственное наблюдение.

Пациентка 74 лет 29.05.2012 г. обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского по поводу глубоких опухолевидных инфильтратов в области мягких тканей лица, параорбитальной области и шеи. Наблюдались функциональные нарушения зрения и слуха, косметические дефекты. Диагноз направившего учреждения – хронический сиалоаденит (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациентки

Считает себя больной с июня 2011 г., когда впервые отметила наличие новообразования в околоушной области слева. По месту жительства был поставлен диагноз «аденома левой околоушной слюнной железы» и в плановом порядке выполнена паротидэктомия. Несмотря на проведенное хирургическое лечение, опухолевидное образование продолжало расти.

22.02.2012 г. больная была госпитализирована в ОГШГУЗ МООД, где выполнена повторная биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием. Гистологическое заключение: фрагменты тканей с множественными полями некроза причудливой формы, окруженные валом эпителиоидных клеток. Некрозы отделяют их от обширных инфильтратов, состоящих преимущественно из сегментоядерных лейкоцитов. Процесс трактовался как деструктивное гнойное воспаление.

Локальный статус при поступлении: конфигурация лица значительно изменена за счет бугристого опухолевидного образования в левой околоушно-жевательной области. В области проекции околоушной слюнной железы имеются дополнительные узлы общими размерами 7×8 см (рис. 2).

Кожные покровы синюшного цвета, с телеангиоэктазиями, спаяны с образованием, собираются в складку только по периферии – в щечной и шейной областях. В основании (в области шеи) образование подвижное, в верхней части его консистенция более плотная по сравнению с нижней, границы нечеткие. В верхнемедиальной части преддушной области имеется дефект кожи размером 1×2 см с влажным



Рис. 2. Локальный статус пациентки, вид околоушно-жевательной области

некротом и тенденцией к формированию раневого канала. Левая ушная раковина увеличена в размерах, плотная в окружности наружного резко суженного слухового прохода. Слух слева отсутствует. Веки отечны. В параорбитальной области в верхненаружном отделе пальпируется плотноэластичное образование, спаянное с мягкими тканями орбиты, наблюдается гипопфтальм. Увеличены лимфатические узлы: передние шейные, подчелюстные, заушные, подмышечные и паховые. Узлы плотные, малоподвижные.

Дифференциальная диагностика – с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией, лимфомой Ходжкина, хроническим миелоидным лейкозом, метастазами злокачественной опухоли, актиномикозом, дерматофибромой, туберкулезом, глистной инвазией. Данные клинко-лабораторных методов исследования: при поступлении в общем анализе крови эозинофильные лейкоциты составляли 73%, в дальнейшем их количество увеличилось до 83%, лейкоциты –  $34,0 \times 10^9 / \text{л}$ . Показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи – в пределах нормы. При электрофорезе белков сыворотки крови выявлено возросшее содержание сывороточных IgA – 434,9 МЕ/мл (при норме 70-350), общего сывороточного IgE – более 400 МЕ/мл (при нормальном диапазоне до 100).

При КТ-исследовании шеи в височной, подбородочной и паротидной областях слева, на фоне выраженной

инфильтрации клетчатки, визуализируются множественные подкожные узловатые образования, неоднородно накапливающие контрастный препарат после внутривенного контрастного усиления. Отмечается двусторонняя шейная лимфаденопатия с активным гомогенным накоплением лимфатическими узлами контрастного препарата. С обеих сторон определяются интраорбитальные образования (рис. 3).

КТ-картина может соответствовать болезни Кимуры, необходимо проводить дифференциальную диагностику с лимфомой и метастатическим процессом, что маловероятно с учетом отсутствия гистологического и иммуногистохимического подтверждений. КТ органов грудной клетки и брюшной полости: в легочных полях с обеих сторон визуализируются очаги уплотнения легочной ткани, расцененные как проявление основного заболевания. Очаговых и объемных образований паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства не отмечено (рис. 4). Определяется правосторонняя паховая лимфаденопатия с активным и гомогенным накоплением увеличенными лимфатическими узлами контрастного препарата (рис. 5). При бронхоскопии диагностирован катаральный эндобронхит I степени активности.

УЗИ брюшной полости: хронический калькулезный холецистит. Диффузные изменения поджелудочной железы.

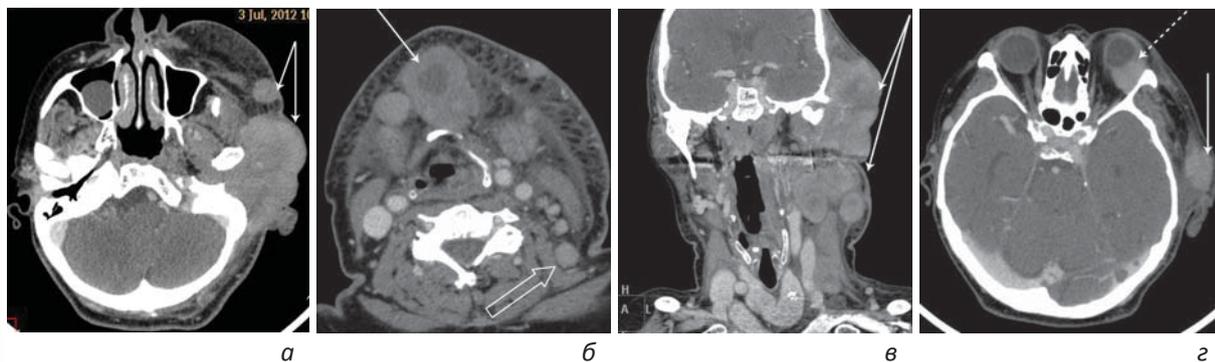
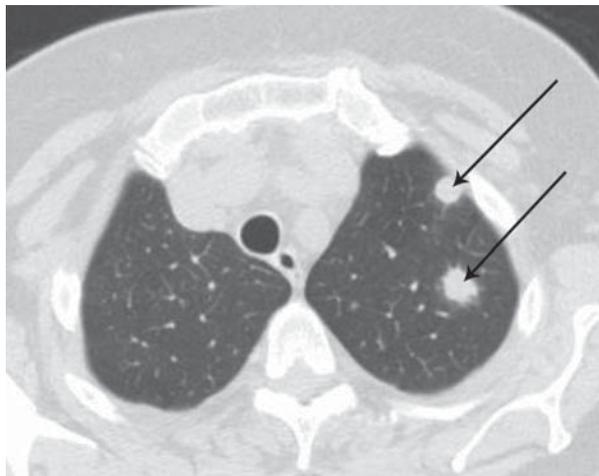
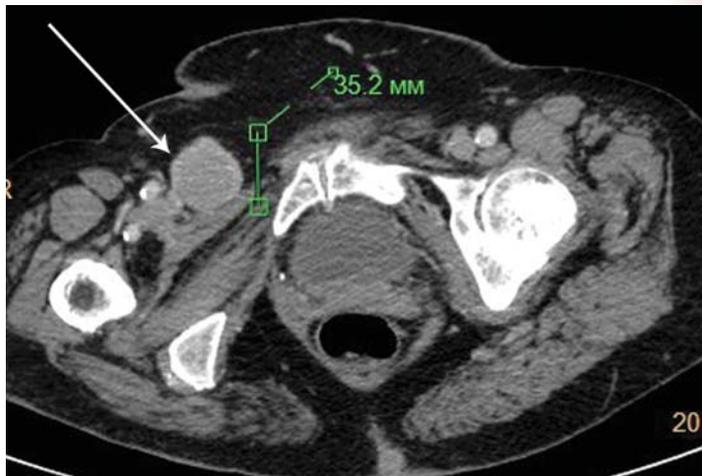


Рис. 3. Компьютерная томография, постконтрастное исследование: а, б, г – аксиальные сканы; в – фронтальная реформация. Множественные подкожные узловатые образования (тонкие стрелки), увеличенные лимфатические узлы гомогенной плотности (толстая стрелка), образование в левой орбите – проекция слезной железы (пунктирная стрелка)



**Рис. 4.** КТ легких, аксиальный скан, легочное окно: эозинофильные инфильтраты в легочной ткани (стрелки)



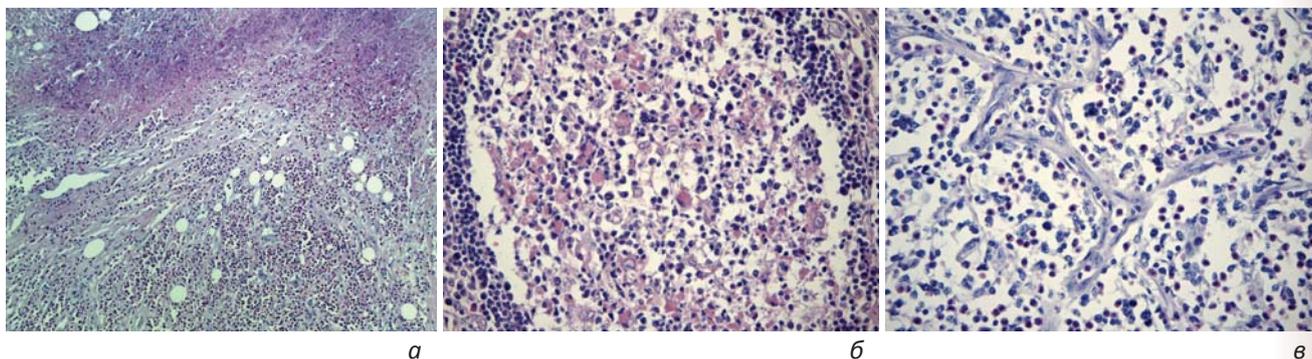
**Рис. 5.** КТ таза, постконтрастное исследование, аксиальный скан, абдоминальное окно: увеличенный паховый лимфатический узел, гомогенно накапливающий контрастный препарат (стрелка)

Результаты патоморфологического исследования препаратов с готовых парафиновых блоков и дальнейшего иммуногистохимического анализа: в готовых гистологических препаратах в ткани слюнной железы определяется плотный воспалительный инфильтрат, представленный эозинофильными лейкоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками с образованием лимфоидных фолликулов со светлыми зародышевыми центрами. Имеются очаги некроза со скоплением эозинофильных лейкоцитов – «эозинофильные абсцессы», в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов определяются эозинофильные преципитаты; выявлена атрофия ацинусов слюнной железы, в строме – очаговый склероз, пролиферация мелких сосудов с морфологией посткапиллярных венул (рис. 6).

**Заключение:** патоморфологические изменения более всего соответствуют болезни Кимуры, однако следует провести дифференциальный диагноз с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией и эозинофильным вариантом хронического миелолейкоза.

Готовые гистологические препараты были консультированы в Гематологическом научном центре РАМН, где рекомендовано проведение трепанобиопсии и молекулярно-генетических исследований для исключения хронического миелоидного лейкоза с эозинофилией и хронического эозинофильного лейкоза. Результаты исследования трепанобиоптата: клеточность миелоидной ткани повышена за счет гиперплазии клеток гранулоцитарного ростка и составляет от 50 до 65%. Представлены все три ростка кроветворения. Отмечается подавление эритроидного ростка, умеренное количество неравномерно распределенных мегакариоцитов, клетки гранулоцитарного ростка – на разных стадиях созревания, преобладают гранулоциты с эозинофильной цитоплазмой. Результаты молекулярно-генетического исследования: мутации генов PDGFRA, PDGFRB и FGFR1 не обнаружены.

Таким образом, на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования был верифицирован диагноз болезни Кимуры.



**Рис. 6.** Гистологический препарат ткани слюнной железы: а – выраженная эозинофильноклеточная инфильтрация и «эозинофильные абсцессы»,  $\times 100$ ; б – лимфоидный фолликул с эозинофильными преципитатами в светлом зародышевом центре,  $\times 400$ ; в – пролиферация мелких сосудов и лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием большого количества эозинофильных лейкоцитов,  $\times 400$ . Окраска гематоксилином и эозином.

Больная получала антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую, глюкокортикоидную системную и местную терапию, квантовую гемотерапию. Был рассмотрен вопрос о назначении терапии цитостатиками, однако вследствие иммуносупрессии у больной и риска дальнейших осложнений мы сочли нецелесообразным данный метод лечения. На фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация состояния: прекратилось увеличение узловых инфильтратов в мягких тканях околоушно-жевательной области и в области орбиты, уменьшилась плотность и толщина инфильтрата, раневой дефект в преддверной области очистился от некротических масс и началась его эпителизация. Количество эозинофильных лейкоцитов снизилось до 38%, к моменту выписки они составили  $14,30 \times 10^9/\text{л}$ . Больная была выписана под динамическое наблюдение челюстно-лицевого хирурга по месту жительства с рекомендацией продолжить системную кортикостероидную терапию с последующим постепенным снижением дозы преднизолона.

В заключение необходимо отметить, что болезнь Кимуры является редким заболеванием, особенно на территории России, а в практике нашего учреждения это первое наблюдение. Однако с учетом миграции и роста числа лиц азиатского происхождения можно прогнозировать рост встречаемости этого заболевания в повседневной практике врача. Особенностью данного наблюдения является женский пол, пожилой возраст пациентки и ее принадлежность к европейской расе, а также упорное течение болезни и низкая эффективность применяемой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Каламкьян А.А., Персина И.С.* Болезнь Кимура (ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией) // *Вестн. дерматол. венерол.* 1986. №9. С.4-6.
2. *Панкратов В.Г., Панкратов О.В., Чудаков О.П.* и др. Случай ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией (болезнь Кимуры) // *Мед. новости.* 2010. №12. С.72-75.
3. *Birol A., Bozdogan O., Keles H.* et al. Kimura's disease in Caucasian male treated with cyclosporine // *Int. J. Dermatol.* 2005. V.44. P.1059-1060.
4. *Boulanger E., Gachot B., Verkarre V.* All-trans-retinoic acid in the treatment of Kimura's disease // *Am. J. Hematol.* 2002. V.71. P.66.
5. *Chang A.R., Kim K., Kim H.J.* et al. Outcomes of Kimura's disease after radiotherapy or nonradiotherapeutic treatment modalities // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. V.65. P.1233-1239.
6. *Connelly A., Powell H.R., Chan Y.F.* et al. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease // *Pediat. Nephrol.* 2005. V.205. P.16-18.
7. *Kimura T., Yoshimura S., Ishikawa E.* On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues // *Trans. Soc. Pathol. Jpn.* 1948. V.37. P.170-180.
8. *Li T.J., Kitano M.* Oriental Kimura's disease and its relation to angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) // *South Pacific Study.* 1997. V.17. P.287-300.
9. *Masayuki S., Ayako K., Shinishi N.* Hematoserological analysis of Kimura's disease for optimal treatment // *Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 2005. V.132. P.159-160.
10. *Sun Q.-F., Xu D.-Z., Pan S.-H.* et al. Kimura disease: review of the literature // *Intern. Med. J.* 2008. V.38. P.668-674.

# НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ

- ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП<sup>1,2</sup>
- ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА<sup>3,4,5</sup>

## Мирцера® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета)

Регистрационный номер: ЛСР-002182/08; ЛСР-003049/09. Фармакотерапевтическая группа: Другие антианемические препараты. Код АТХ [B03XA03]. **Показания:** Анемия при хронической почечной недостаточности (по классификации NKF K/DOQI – при хронической болезни почек). **Клиническая эффективность:** Коррекция анемии отмечена у 97,5% и 94,1% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), не находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® 1 раз в 2 недели и 1 раз в месяц соответственно. У 93,3% пациентов с ХБП, находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® отмечена коррекция анемии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или к любому другому компоненту препарата. Неконтролируемая артериальная гипертензия. **Побочные эффекты:** повышение артериального давления (часто), «приливы» (редко), тромбоз шунта (нечасто), головная боль (нечасто), гипертензивная энцефалопатия (редко), реакции гиперчувствительности (редко), сыпь (макулопапулезная, серьезная нежелательная реакция) (редко).

**Внимание!** Имеются другие противопоказания и побочные действия препарата. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Мирцера®.

ID №2013-0577, март 2013.

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347.

2. Am J Kid Dis 2007;50(6):989-1000.

3. Lancet 2007;370:1415-21.

4. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:637-646.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА®.

**МИРЦЕРА**  
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва,  
Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru





# MDLE

Marketing Distribution Logistics

МЕДИЦИНСКАЯ ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ КОМПАНИЯ  
поставка медицинских товаров

телефон: +7 (495) 772-45-83  
e-mail: [medistr@mail.ru](mailto:medistr@mail.ru)

## МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*А.В. Ватазин, П.В. Астахов, А.Б. Зулкарнаев, М. Крстич, Р.О. Кантария, В.А. Федулкина*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Анализируются работы, посвященные современным перспективным селективным и комбинированным экстракорпоральным методам лечения осложнений после аллотрансплантации почки – гнойно-септических процессов и вирусных гепатитов.

**Ключевые слова:** сепсис, гнойно-септические осложнения, вирусный гепатит, трансплантация почки, гемофильтрация, сорбция цитокинов, сорбция эндотоксина, плазмаферез, каскадная плазмофильтрация.

### METHODS OF EXTRACORPOREAL HEMOCORRECTION IN COMPLEX TREATMENT OF BACTERIAL AND VIRAL INFECTIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

*A.V. Vatazin, P.V. Astakhov, A.B. Zulkarnaev, M. Krstic, R.O. Kantaria, V.A. Fedulkina*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Scientific publications devoted to the contemporary prospective selected and combined extracorporeal modalities to treat complications after renal allotransplantation were analyzed involving pyoseptic processes and viral hepatitis.

**Keywords:** sepsis, septic complications, viral hepatitis, kidney transplantation, hemofiltration, cytokine sorption, sorption of endotoxin, plasmapheresis, cascade plasma filtration.

Лечение как вирусных, так и тяжелых бактериальных инфекций у реципиентов почечного аллотрансплантата представляет собой крайне сложную и нетривиальную задачу. С одной стороны, это связано с применением комплексной иммуносупрессии в послеоперационном периоде, с другой – с нарушением репаративных свойств тканей, присущих больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Инфекции во всем мире остаются одной из основных причин госпитализации и смерти пациентов после трансплантации почки. Развитие серьезного инфекционного процесса сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза, которые без адекватной и своевременной коррекции могут привести к утере трансплантата или смерти пациента.

Высокоэффективными методами, позволяющими значительно улучшить результаты лечения бактериальных инфекций и вирусных гепатитов, являются методы экстракорпоральной гемокоррекции. К сожалению, опыт их использования у пациентов после

аллотрансплантации почки не так велик, как в общей популяции больных, однако они обладают большим потенциалом именно в этих случаях, т.к. применение некоторых других видов лечения (например, терапии интерферонами, нефротоксичными антибиотиками и др.) у таких больных невозможно.

### ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

У реципиентов почечного аллотрансплантата септические осложнения широко распространены во всем мире. Своевременное и эффективное лечение гнойно-септических заболеваний после аллотрансплантации во многом определяет не только функциональное состояние трансплантированной почки, но и выживаемость реципиента. С одной стороны, улучшение результатов лечения сепсиса достижимо путем оптимизации протоколов иммуносупрессии (с целью уменьшения количества их побочных эффектов) и

схем антибактериальной профилактики и терапии, а с другой – внедрением новых методов лечения.

Несмотря на успехи мировой медицинской науки, до сих пор не существует метода, который позволил бы коренным образом изменить показатели выживаемости при сепсисе. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют устранять из организма медиаторы воспаления, токсические субстанции, продукты тканевого метаболизма, и тем самым предотвращать прогрессирование сепсиса и формирование полиорганной недостаточности. Однако эти методы не лишены недостатков, т.к. вместе с воспалительными медиаторами удаляются и противовоспалительные, с вредными субстанциями – и полезные: витамины, гормоны, лекарственные препараты. Высокоселективная сорбция должна оказывать избирательное действие только на конкретные субстанции – основные медиаторы системного воспалительного ответа при сепсисе. Такое воздействие может повысить выживаемость больных.

Одним из самых значимых начальных факторов инициации системной воспалительной реакции при гнойно-септических заболеваниях является эндотоксин: облигатный липополисахарид стенки грамотрицательных бактерий. Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина – *Toxamuxin* и *LPS Adsorber* – обеспечивают все необходимые свойства для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: достаточную адсорбционную способность, высокий темп сорбции, структурную стабильность, совместимость с кровью (отсутствие ее механического и химического повреждений) [8, 10].

Полимиксины известны своей высокой антибактериальной эффективностью при грамотрицательной флоре. Это циклические полипептиды, которые обладают способностью повышать проницаемость наружной и цитоплазматической мембран грамотрицательных бактерий. *Polymuxin B*, входящий в состав картриджей *Toxamuxin PMX-20R*, способен нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является облигатной составной частью эндотоксинов всех грамотрицательных бактерий. Однако при попадании в системный кровоток *Polymuxin B* оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные эффекты отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным *Polymuxin B*. Лечебное действие селективной адсорбции эндотоксина (САЭ) проявляется в его прямой элиминации из циркулирующей крови и опосредованной – из интерстициального сектора [32].

Уже первые результаты лечения больных с помощью САЭ позволили констатировать улучшение

показателей ранней и поздней выживаемости при септических состояниях, низкую частоту побочных нежелательных явлений, хорошую переносимость. Многие авторы сообщают об улучшении показателей центральной гемодинамики после проведения сорбции эндотоксина. Необходимость в инотропной поддержке после проведения САЭ также достоверно уменьшается [1, 2, 9].

Крупное исследование *EUPHAS*, посвященное изучению эффективности раннего применения САЭ при сепсисе, позволило установить, что после процедур достоверно увеличилось среднее артериальное давление, была снижена потребность в вазопрессорах. Общая динамика состояния больных была положительной, что выразилось достоверным снижением количества баллов по шкале *SOFA*. В группе сравнения, где САЭ не применялась, статистически достоверные показатели были хуже. Летальность на 28-е сутки составила 32% при применении САЭ и 53% – в группе сравнения [3]. Хотя методология исследования *EUPHAS* была подвергнута критике, последующие промежуточные результаты исследований *EUPHRATES*, *EUPHAS II* и др. подтвердили высокую эффективность САЭ [8, 31, 33, 35].

Интересное наблюдение описали *D.N. Cruz* и соавт. [9]. Они обобщили 28 исследований различного масштаба, в которых суммарно приняли участие 1425 пациентов с сепсисом различной этиологии. На фоне снижения концентрации эндотоксина наблюдались статистически достоверное улучшение гемодинамики, тенденция к снижению потребности в вазопрессорной поддержке, увеличение  $PaO_2/FiO_2$ . После процедуры САЭ отмечалось снижение различных системных медиаторов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО $\alpha$ , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого Р-селектина и эндогенных каннабиноидов. Авторы сообщают о снижении смертности как в раннем, так и в отдаленном периодах. Из нежелательных последствий упоминается только о редких случаях тромбоза колонки.

В своем исследовании *G. Novelli* и соавт. [26] не ограничились рутинным применением двух сеансов САЭ, а основываясь на исследовании концентрации эндотоксина, провели по две-четыре сорбции у каждого пациента, среди которых были и больные после трансплантации. Авторы отметили не только улучшение гемодинамики, но и снижение лейкоцитоза и высокую 28- и 60-дневную выживаемость.

*T. Naka* и соавт. [23] провели сравнительную оценку влияния САЭ и гемофильтрации на нейтрофилы. Авторы описали достоверное снижение нейтрофильных кислородных активных радикалов (в частности,  $H_2O_2$ ) у пациентов с сепсисом и септическим шоком, чего не наблюдалось при гемофильтрации.

H. Kushi и T. Miki [19] изучили влияние САЭ на уровень ингибитора активатора плазминогена-1, рассматривая его как показатель активации сосудистых эндотелиальных клеток, и уровень нейтрофильной эластазы. В результате лечения достигнуто достоверное снижение обоих уровней, что коррелировало с тяжестью проявлений сепсиса и снижением баллов по шкале SOFA. После проведения САЭ у больных с сепсисом отмечено снижение уровня неоптерина, что свидетельствует об уменьшении активации макрофагов и моноцитов. Сообщается также об улучшении показателей гемостаза после проведения адсорбции у больных с сепсисом: восстанавливался коагуляционно-фибринолитический баланс – соотношение тромбин-антитромбинового комплекса,  $\alpha_2$ -ингибитора плазмина, ингибитора активатора плазминогена-1 [20, 21]. T. Shimizu и соавт. [36] применили САЭ при абдоминальном сепсисе. Было установлено, что в результате удаления эндотоксина достигнуто снижение концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, а также антагониста рецептора ИЛ-1, что, вероятно, носит опосредованный характер.

Множество работ посвящено изучению эффективности САЭ при хирургическом сепсисе, однако сообщения о применении этого метода после аллотрансплантации трупной почки практически отсутствуют. Вместе с тем крайне актуальными остаются вопросы дальнейшего развития и совершенствования методики, уточнения показаний и противопоказаний, а также разработки критериев эффективности и достаточности процедуры при сепсисе у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Высоким потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе, септической полиорганной недостаточности (ПОН) и шоке обладают фильтрационные методики: гемофильтрация (ГФ) и гемодиализация (ГДФ). При применении этих методов не только происходит эффективное удаление циркулирующих токсинов, вазоактивных веществ и воспалительных медиаторов, но и возможна коррекция волевых и метаболических нарушений гомеостаза. Эффективность ГФ и ГДФ при сепсисе подтверждена множеством исследований [30].

В процессе развития эндотоксикоза в связи с поступлением в кровь из очага инфекции эндотоксина и различных воспалительных медиаторов быстро устанавливается равновесие между кровью и тканевой жидкостью, что является положительным фактом, так как кровь и лимфа – доступные среды для экстракорпорального удаления токсичных субстанций. По мнению многих авторов, при проведении ГФ у больного с сепсисом скорость фильтрации имеет существенное значение. Так, при скорости не менее 35 мл/час летальность больных с сепсисом снижается почти на 20%. Однако кроме объема фильтрации важное

значение имеет и её длительность. Известно, что интермиттирующая высокообъемная ГФ (50-70 и даже 100-120 мл/кг/час) с применением высокопропускающих мембран (так называемая «пульс-ГФ») не в состоянии эффективно удалить воспалительные медиаторы из интерстициального сектора и часто сопровождается синдромом «рикошета». Высокообъемная ГФ может быть эффективной при лечении катехоламин-резистентного шока. R. Ratanarat и соавт. применили сочетание высокообъемной (в дозе 85 мл/кг/час в течение 6 часов) и стандартной (35 мл/кг/час в течение 18 часов) ГФ при лечении больных с септическим шоком. Авторы отметили улучшение показателей центральной гемодинамики и снижение летальности с 72 до 47%. При лечении сепсиса без шока авторы отдают предпочтение постоянной веновенозной гемофильтрации в режиме предилюции. При сепсисе простое увеличение скорости фильтрации (выше 35-45 мл/кг/час) или размера пор фильтра не способствует возрастанию транспорта медиаторов и токсинов в системный кровоток и не сопровождается выраженным повышением выживаемости. Частично это может быть объяснено увеличением клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др. Многих этих недостатков лишены гибридные методики – фильтрационно-сорбционные каскадные [14].

Интересное многоцентровое открытое проспективное исследование проведено D. Payne и соавт. [28], которые оценивали влияние раннего применения продленной ГФ при сепсисе в дозе 25 мл/кг/час на тяжесть септической ПОН и концентрацию цитокинов плазмы. Авторы пришли к парадоксальному выводу: тяжесть и частота развития септической ПОН оказалась выше у больных, которым проведена ГФ. Причем, вероятно, эффективность ГФ можно повысить, изменив её дозу. С другой стороны, данный факт может свидетельствовать о необходимости применения дополнительных методов терапии.

Z. Peng и соавт. [29] сообщили, что в результате продленной веновенозной ГФ при сепсисе отмечается эффективное удаление цитокинов плазмы ( $\gamma$ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшается экспрессия HLA-DR на моноцитах. Концентрации ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  снижаются статистически недостоверно.

Терапевтическое действие ГФ и ГДФ опосредуется не только конфекционным механизмом. Некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии (особенно полиакрилонитриловые и полисульфоновые), имеют значительную адсорбирующую возможность. Такие гемофильтры способны адсорбировать С3а и С5а и другие цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым системное воздействие комплементарной активации. M. Nakamura и соавт. [24] при проведении ГДФ на мембране из

полиметилметакрилата отметили снижение концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Y. Sakamoto и соавт. [34] после САЭ проводили продленные сеансы ГДФ на полиметилметакрилатной и полиакрилонитриловой мембранах. Оказалось, что при их сочетанном применении результаты лечения были лучше из-за более эффективного удаления ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1 и др. Наиболее полное лечебное воздействие достигается вследствие одновременного влияния на различные звенья патогенеза: удаление основного бактериального токсина при грамотрицательном сепсисе и циркулирующих медиаторов воспаления. Однако сорбционная емкость таких мембран недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления – эндотоксина и цитокинов – при сепсисе также возможно при высокообъемной ГФ, если использовать мембраны с высокой пропускной способностью (high flux). Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специальных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и достаточной скоростью сорбции.

Комбинация ГФ с селективной сорбцией цитокинов (ССЦ) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. M. Formica и соавт. [11] установили, что в результате снижения уровня циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов отмечалось улучшение показателей гемодинамики, снижение потребности в инотропной поддержке, улучшение газообмена в легких. R. Bellomo и соавт. [4] считают, что удаление циркулирующих цитокинов – высокоэффективная процедура при сепсисе и септическом шоке. Одновременное проведение ГФ и ССЦ способствует нормализации гемодинамики и активности лейкоцитов, увеличению выживаемости лабораторных животных. H.J. Mao и соавт. оценили эффект от сочетанного применения этих методов и выявили, что после процедур наблюдается уменьшение концентрации ФНО $\alpha$  и повышение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1R [22]. Они также отметили увеличение HLA-DR-экспозиции и иммуностимулирующее действие – увеличение эндотоксин-опосредованного выделения ФНО $\alpha$ , чего не обнаружено при проведении высокообъемной ГФ. T. Taniguchi [41] утверждает, что сорбционное удаление таких медиаторов, как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, может иметь большой терапевтический потенциал при септической ПОН и респираторном дистресс-синдроме.

Однако многие авторы считают эффективность ССЦ спорной. Есть работы, в которых сообщается о недостаточной функции ССЦ и ГФ. Так, G. Verlot и соавт. отмечают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепсисе путем 12-часовой ГФ+ССЦ способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей, но этот эффект носит временный характер,

и вскоре после прекращения процедуры показатели возвращаются к исходным [5]. M. Stengl и соавт. [37] наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при ГФ, но не при изолированной ССЦ.

В экспериментальной модели сепсиса у животных R. Sykora и соавт. [38] оценивали эффективность сочетанного применения ГФ и ССЦ. Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой ГФ с ССЦ, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке. Повреждения легких и печени, нарушения микроциркуляции, активация эндотелия, маркеры оксидативного стресса достоверно не различались в основной группе и группе сравнения, где ССЦ и ГФ не применялись. В другом исследовании эти авторы также в эксперименте изучали возможности различных доз ГФ при сепсисе. Они установили, что высокие объемы ГФ способны предупредить или уменьшить выраженность гипотензии, но не могут предотвратить прогрессирование сепсиса.

Недостаточную эффективность как ГФ, так и её сочетанного применения с ССЦ, с одной стороны, подтверждает тот факт, что основным лечебным воздействием при сепсисе по-прежнему является адекватная санация гнойного очага (в экспериментах причиной сепсиса был прогрессирующий перитонит). С другой – эти исследования демонстрируют, что множество вопросов о клиническом применении методов экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе еще не нашли своего решения и проблема эта нуждается в дальнейшем изучении.

### ГЕПАТИТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Возможным последствием длительного персистенции вирусов гепатита С (ВГС) или В (ВГВ) является формирование аутоиммунного хронического гепатита с последующим развитием необратимого цирроза или первичного рака печени. С помощью плазмафереза можно удалить аутоантитела и патологические метаболиты, это способствует торможению прогрессирования поражений печени. При высокой вирусной нагрузке лечение интерфероном может быть недостаточно эффективным. В этих случаях его можно повысить за счет применения экстракорпоральных методик, одной из которых является каскадная плазмифльтрация (КПФ). Благодаря небольшим размерам вирусов (ВГВ $\approx$ 42, ВГС $\approx$ 50 нм) они могут быть эффективно удалены с помощью КПФ. T. Ishikawa и соавт. [15] исследовали эффективность применения КПФ в сочетании с интерфероном- $\beta$  в качестве индукции противовирусной терапии при лечении ВГС генотипа 1b с высокой вирусной нагрузкой

(у пациентов с рецидивом или отсутствием эффекта на предыдущие курсы интерферона). Пациентам проведено по 5 сеансов КПФ в течение двух недель одновременно с лечением интерфероном. Впоследствии больные переведены на комбинированную терапию рибавирином и пегилированным интерфероном- $\alpha 2b$  или  $\alpha 2a$ . В результате такого лечения через четыре недели был достигнут более выраженный вирусологический ответ, который фиксировался значительно чаще при применении КПФ в качестве индукционной терапии.

К. Fujiwara и соавт. [12] оценивали эффективность и безопасность применения КПФ в комбинации с интерфероном у больных ВГС с высокой вирусной нагрузкой. Включение КПФ в комплекс лечебных мероприятий значительно улучшило результаты лечения по сравнению с теми больными, которым экстракорпоральные методы не применялись: более выраженное снижение вирусной нагрузки наблюдалось к четвертой неделе, устойчивый вирусологический ответ отмечен у 77,8% больных (в группе сравнения – у 50,0%). Этот метод оказался высокоэффективным даже в случаях повторного лечения больных с ВГС в связи с рецидивом или безуспешностью первого курса.

S.R. Kim и соавт. [17] также сообщают, что применение КПФ у больных с ВГС с неустойчивым вирусологическим ответом на фоне высокой вирусной нагрузки приводит к достоверному улучшению результатов терапии: более частому достижению устойчивого вирусологического ответа, более выраженному снижению вирусной нагрузки. Известно, что быстрое достижение полного и/или устойчивого вирусологического ответа при вирусном гепатите значительно улучшает долгосрочный прогноз. A.C. Cardoso и соавт. [7] установили, что устойчивый вирусологический ответ при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином достигается у трети пациентов с циррозом печени на фоне ВГС. При этом уменьшается частота таких осложнений, как асцит и кровотечение из расширенных вен пищевода. R.E. Braks и соавт. [6] продемонстрировали, что у пациентов с ВГС и устойчивым вирусологическим ответом, достигнутым в результате противовирусной терапии, достоверно уменьшается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, декомпенсированной печеночной недостаточности и летального исхода. Установлено также, что достижение быстрого вирусологического ответа сопровождается снижением стоимости лечения [42].

При использовании комбинации вирусов гепатитов В и С КПФ высокоэффективна даже в случае развития цирроза печени. Её сочетание с применением интерферона или рибавирина значительно улучшает результаты лечения [27]. S. Kaneko и соавт. продемонстрировали высокую безопасность применения КПФ, в том числе и у пожилых пациентов [16].

Известны и внепеченочные осложнения ВГС, одним из которых является гломерулонефрит с перикапиллярными отложениями  $C_3$ -фрагмента компонента, IgM, IgG. T. Namba и соавт. [25] сообщают, что КПФ может быть эффективной в сочетании с интерфероном при лечении мембранопролиферативного гломерулонефрита на фоне ВГС с высокой вирусной нагрузкой. Кроме прямой фильтрации вируса гепатита С КПФ способна оказывать опосредованное влияние и на клетки иммунной системы. Y. Kondo и соавт. [18] сообщают, что при лечении ВГС с применением пегилированного интерферона, рибавирина и КПФ отмечено постепенное увеличение концентрации  $\gamma$ -интерферона, уменьшение концентрации ИЛ-10, сокращение популяции CD3, CD4, CD8+ и CD16-CD56.

Высокая эффективность КПФ в лечении ВГС также подтверждена и у реципиентов печени. Её применение приводит к быстрому снижению концентрации HCV-РНК, что позволяет достигнуть устойчивого вирусологического ответа в комбинации с низкими дозами интерферона и рибавирина при рецидиве и холестатической форме ВГС [40]. При лечении вирусных гепатитов у больных после аллотрансплантации трупной почки применение интерферонов сопряжено с высоким риском развития острого отторжения. Именно КПФ оказалась высокоэффективной, т.к. она с большой вероятностью позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа, что улучшает долгосрочный прогноз. Дальнейшие исследования эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении вирусных гепатитов у реципиентов почечного аллотрансплантата – перспективное направление, поскольку позволяет значительно улучшить результаты лечения без усиления противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Однако клинический опыт их применения в лечении гепатитов у реципиентов трансплантированной почки практически отсутствует.

Осложнения при применении КПФ регистрируются крайне редко. Одним из нежелательных явлений служит угроза кровотечения из-за дефицита XIII фактора свертывания. Фибринстабилизирующий фактор (фибриназа) – глобулин плазмы крови, который в присутствии фактора IV ( $Ca^{2+}$ ) катализирует образование нерастворимого фибринового сгустка, причем часто это нарушение гемостаза не распознается рутинными исследованиями. Известно, что КПФ приводит к снижению концентрации фибриназы примерно на 20% [13].

Y. Takada и соавт. [39] 5 дней подряд проводили больным с ВГС ежедневные сеансы КПФ на фоне терапии интерфероном и рибавирином. Авторы наблюдали у многих больных выраженный синдром «рикошета»: на следующий день после сеанса (перед следующим) отмечено повышение HCV-РНК в крови. Это, вероятно, было обусловлено усилением высоко-

бождения вирусов в кровь между процедурами. При этом достоверного влияния КПФ на концентрацию HCV-РНК и устойчивого вирусного ответа по завершении исследования не отмечено. Авторы считают, что для подтверждения эффективности этого метода при лечении ВГС в случае устойчивости к терапии рибавирином с интерфероном необходимы новые крупные исследования.

Т. Yamashita и соавт. [43] также подтверждают, что при применении КПФ отмечается выраженное снижение вирусной нагрузки, что приводит к достоверно более частому достижению раннего вирусологического ответа. Однако авторы не обнаружили достоверного влияния этого метода на устойчивый вирусологический ответ. Таким образом, некоторые вопросы оптимизации применения КПФ при ВГС остаются неразрешенными.

Анализ мировой литературы свидетельствует о том, что современные селективные и комбинированные методы экстракорпоральной гемокоррекции позволяют эффективно бороться с основными осложнениями после аллотрансплантации трупной почки. На сегодняшний день потенциал этих методов до конца не раскрыт. Дальнейшее изучение клинических аспектов их применения является перспективным направлением в трансплантологии. Множество практических и теоретических вопросов пока не нашли своего ответа, и это диктует необходимость дополнительных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Введенский Д.В., Кирковский В.В., Голубович В.П. и др.* Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» // Вестн. РАМН. 2009. №10. С.40-43.
2. *Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. и др.* Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса // Общая реаниматология. 2009. №6. С.83-87.
3. *Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al.* PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial // Contrib. Nephrol. 2010. V.167. P.83-90.
4. *Bellomo R., Tetta C., Ronco C.* Coupled plasma filtration adsorption // Intensive Care Med. 2003. V.29, No.8. P.1222-1228.
5. *Berlot G., Bianco N., Tomasini A. et al.* Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption // Anaesth. Intens. Care. 2011. V.39, No.4. P.687-689.
6. *Braks R.E., Ganne-Carrie N., Fontaine H. et al.* Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // World J. Gastroenterol. 2007. V.13, No.42. P.5648-5653.
7. *Cardoso A.C., Moucari R., Figueiredo-Mendes C. et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis // J. Hepatol. 2010. V.52, No.5. P.652-657.
8. *Cavaillon J.M.* Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // Lancet Infect. Dis. 2011. V.11, No.6. P.426-427.
9. *Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al.* Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // Crit Care. 2007. V.11, No.2. P.47.
10. *Davies B., Cohen J.* Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock // Lancet Infect. Dis. 2011. V.11, No.1. P.65-71.
11. *Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L.* Coupled plasma filtration adsorption // Contrib. Nephrol. 2007. No.156. P.405-410.
12. *Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S. et al.* Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load // Hepatol. Res. 2007. V.37, No.9. P.701-710.
13. *Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. et al.* Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity // Ther. Apher. Dial. 2007. V.11, No.3. P.165-170.
14. *Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V. et al.* Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? // Blood Purif. 2009. V.28, No.2. P.135-143.
15. *Ishikawa T., Higuchi K., Kubota T. et al.* Complete early virological response was highly achieved by double filtration plasmapheresis plus IFN-beta induction therapy for HCV-1b patients with relapse or no response after previous IFN therapy // Ther. Apher. Dial. 2011. V.15, No.4. P.400-405.
16. *Kaneko S., Sata M., Ide T. et al.* Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C // Hepatol. Res. 2010. V.40, No.11. P.1072-1081.
17. *Kim S.R., Imoto S., Kudo M. et al.* Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics // Intervirology. 2010. V.53, No.1. P.44-48.
18. *Kondo Y., Ueno Y., Wakui Y. et al.* Rapid reduction of hepatitis C virus-Core protein in the peripheral blood improve the immunological response in chronic hepatitis C patients // Hepatol. Res. 2011. V.41, No.12. P.1153-1168.
19. *Kushi H., Miki T.* Haemoperfusion with an immobilized Polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase // Blood Purif. 2006. V.24. P.212-217.
20. *Kushi H., Miki T., Sakagami Y. et al.* Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column decreases macrophage and monocyte activity // Ther. Apher. Dial. 2009. V.13, No.6. P.515-519.
21. *Kushi H., Miki T., Sakagami Y. et al.* Hemoperfusion with a polymyxin B fiber column decreases clotting activity // Ther. Apher. Dial. 2009. V.13, No.6. P.528-533.
22. *Mao H.J., Yu S., Yu X.B. et al.* Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome // Int. J. Artif. Organs. 2009. V.32, No.1. P.31-38.
23. *Naka T., Shinozaki M.* The effect of continuous veno-venous haemofiltration or direct hemoperfusion with Polymyxin B-immobilized fiber on neutrophil respiratory oxidative burst in patients with sepsis and septic shock // Ther. Apher. Dial. 2006. V.10, No.1. P.7-11.

24. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T. et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.73-82.
25. Namba T., Shiba R., Yamamoto T. et al. Successful treatment of HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis with double-filtration plasmapheresis and interferon combination therapy // *Clin. Exp. Nephrol.* 2010. V.14, No.4. P.372-376.
26. Novelli G., Ferretti G., Poli L. et al. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion // *Transplant. Proc.* 2010. V.42, No.4. P.1021-1024.
27. Ohara T., Oteki T., Suzuki T. et al. Efficacy of double filtration plasmapheresis with pegylated interferon/ribavirin therapy for intractable chronic hepatitis C patients and hepatitis C patients with combined liver cirrhosis by HBV, leading to early viral elimination // *Hepatogastroenterology.* 2011. V.58, No.105. P.133-136.
28. Payen D., Mateo J., Cavillon J.M. et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* 2009. V.37, No.3. P.803-810.
29. Peng Z., Pai P., Hong-Bao L. et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients // *Cytokine.* 2010. V.50, No.2. P.186-191.
30. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.165. P.322-328.
31. Rachoin J.S., Foster D., Dellinger R.P. Endotoxin removal: how far from the evidence? From EUPHAS to EUPHRATES // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.167. P.111-118.
32. Ramasubban S., Majumdar A., Das P.S. Safety and efficacy of polymyxin B in multidrug resistant Gram-negative severe sepsis and septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.* 2008. V.12, No.4. P.153-157.
33. Ronco C., Piccinni P., Kellum J. Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.167. P.25-34.
34. Sakamoto Y., Mashiko K., Obata T. et al. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock // *ASAIO J.* 2008. V.54, No.1. P.129-132.
35. Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe // *Surg. Today.* 2011. V.41, No.6. P.754-760.
36. Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation // *Langenbecks Arch. Surg.* 2009. V.394, No.2. P.303-311.
37. Stengl M., Sykora R., Chvojka J. et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock // *Shock.* 2010. V.33, No.1. P.101-105.
38. Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock // *Shock.* 2009. V.31, No.5. P.473-480.
39. Takada Y., Ito T., Ueda Y. et al. Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation // *Liver Transpl.* 2008. V.14, No.7. P.1044-1047.
40. Taniguchi M., Furukawa H., Shimamura T. et al. Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C // *Transplantation.* 2006. V.81, No.12. P.1747-1749.
41. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.134-141.
42. Wong J.B., Davis G.L., McHutchison J.G. et al. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. V.98, No.11. P.2354-2362.
43. Yamashita T., Arai K., Sakai A. et al. Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study // *Hepatol. Res.* 2006. V.36, No.3. P.167-175.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И УРОСЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С УРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*М. Крстич, А.Б. Зулкарнаев*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Гнойно-септические осложнения у пациентов с урологическими заболеваниями до и после трансплантации почки остаются одной из самых сложных клинических проблем современной нефрологии и трансплантологии. Изучение различных аспектов этиологии и патогенеза гнойно-септических осложнений и уросепсиса у пациентов с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки открывает широкие возможности для их предупреждения, прогнозирования и лечения.

**Ключевые слова:** гнойно-септические осложнения, уросепсис, трансплантация почки.

### ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF SEPTIC COMPLICATIONS AND UROSEPSIS IN PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASE BEFORE AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

*M. Krstic, A.B. Zulkarnayev*

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Pyoseptic complications in patients with urologic diseases before and after renal grafting remain one of the most difficult clinical problems of contemporary nephrology and transplantation because of the high patient mortality that accounts for 60% even in the most prestigious domestic and foreign clinics. Studying different aspects of etiology and pathogenesis of pyoseptic complications and urosepsis in patients with chronic renal failure before and after renal transplantation opens wide opportunities for their prevention, prognosis, and treatment.

**Keywords:** septic complications, urosepsis, renal transplantation.

Ежегодно в мире регистрируется около 3 млн случаев сепсиса при гнойно-септических осложнениях и уросепсиса у пациентов с урологическими заболеваниями до и после трансплантации почки, а летальность от септического шока достигает 90%. Затраты на лечение уросепсиса и возникающих впоследствии осложнений только в США составляют более 16 млрд дол. в год [9]. В нашей стране стоимость лечения такого пациента сопоставима со стоимостью лечения за рубежом [1, 8].

В этиологической структуре заболеваний, приводящих к хронической почечной недостаточности (ХПН), урологические заболевания составляют от 29 до 44,5% [11, 12]. Наиболее частой причиной ХПН у пациентов с урологическими заболеваниями является пиелонефрит, на втором месте – мочекаменная бо-

лезнь. Нередко ХПН возникает вследствие аномалий развития почек и мочевыводящих путей, инфравезикальной обструкции, как правило, сопровождающихся хронической инфекцией мочевой системы [4, 5]. Любое из этих заболеваний может стать причиной развития гнойно-септического осложнения и уросепсиса, причем летальность у данной категории пациентов порой достигает 60% [19].

К настоящему времени произошла коренная трансформация представлений о природе гнойно-септических осложнений и уросепсиса. Они рассматриваются как «...состояние, при котором клинические признаки инфекции мочевых путей сопровождаются признаками системной воспалительной реакции, что является проявлением полиорганной недостаточности» [9]. Главная роль в патогенезе гнойно-септических осложнений и

уросепсиса принадлежит не инфекционному агенту, который является лишь пусковым звеном, а чрезмерной и неадекватной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, образующимися под действием бактериальных токсинов. Тем не менее, бактериальная инвазия рассматривается как механизм, запускающий множество каскадных реакций и стимулирующий их дальнейшее течение. Один из важнейших факторов, запускающих системную воспалительную реакцию, – эндотоксин грамотрицательных бактерий, который является облигатным липополисахаридом бактериальной стенки [9]. При этом основным этиологическим фактором уросепсиса служит грамотрицательная микрофлора. Так, М. Hohenfellner и соавт. отмечают, что у пациентов с урологическими заболеваниями при развитии уросепсиса в 78% обнаруживалась грамотрицательная патогенная флора, в 15% – грамположительная и в 7% – дрожжеподобные грибы [16].

Группой высокого риска развития гнойно-септических осложнений и уросепсиса являются пациенты с терминальной стадией ХПН урологической этиологии, длительно находившиеся в состоянии анурии. В этот период на фоне уремии, особенно при лечении программным гемодиализом, происходят дистрофические изменения в мочевом пузыре [20], что, в свою очередь, сопровождается стойкой бактериурией. Кроме того, даже у ренопривных пациентов (например, после хирургической санации гнойного очага при поликистозе почек или билатеральном коралловидном нефролитиазе) длительное время отсутствует контакт мочевых путей с мочой, в результате чего страдает уротелий.

Имеются данные, указывающие на то, что длительная терапия глюкокортикоидами, которой подвергаются больные с хроническим гломерулонефритом до развития терминальной стадии ХПН, способствует массивному слущиванию уротелия и отеку стромы в стенке мочевого пузыря, что ведет к частым проявлениям воспалительного процесса [17]. Так, М.Ф. Трапезникова и соавт. [10] в ходе обследования 23 пациентов с ХПН, которым планировалось выполнение трансплантации почки, обнаружили, что у 21 из них в анамнезе отмечено нарушение мочеиспускания. При комплексном уродинамическом исследовании были выявлены изменения, большую часть которых составляли нейрогенные дисфункции мочевого пузыря: гиперрефлекторный мочевой пузырь – у 9 больных, арефлекторный – у четырех, гипотоничный – у четырех, гиперактивность детрузора – у 10, интравезикальная обструкция – у 8. Только в двух наблюдениях обнаружена нормальная функция мочевого пузыря.

Сегодня совершенно ясно, что существует еще ряд потенциально важных факторов, предрасполагающих к развитию гнойно-септических осложнений и уросепсиса. Они возникают у данной категории пациентов

вследствие утраты защитных механизмов мочевого выделительной системы. При уремии снижается выраженность присущих нормальной моче антибактериальных свойств за счет низкого рН и высокой осмолярности. Помимо этого при уремии обычно наблюдается вторичный иммунодефицит, сопровождающийся наличием стойкой лимфопении, уменьшается содержание всех классов иммуноглобулинов в крови, отмечается угнетение функциональной активности лимфоцитов и комплемента, а также снижение образования защитной слизи, вырабатываемой уроэпителием [20].

После трансплантации почки пациенты с первого дня получают комплексную иммуносупрессию для подавления реакции отторжения. Именно в этот период неустойчивого иммунного равновесия присоединение инфекционно-септического компонента является триггером гнойно-септических осложнений и уросепсиса [2, 3]. В первые сутки после трансплантации почки нередко из трансплантата поступает моча с большой примесью крови и слизи, которые на фоне низкой скорости мочевого выделения или отсроченной функции трансплантата могут вызвать обтурацию мочеточника [4, 13]. В этой зоне иногда накапливается большое количество инфекционных агентов, что на фоне наиболее агрессивной стартовой иммуносупрессии представляет максимальную опасность развития септических осложнений. Присоединение инфекционно-септического компонента к урологическим осложнениям после трансплантации почки является прямым предиктором развития гнойно-септических осложнений, тяжелого сепсиса и высокой летальности [14].

В первый месяц после трансплантации почки у 50-70% реципиентов развиваются инфекции мочевыводящих путей [5, 7], оказывающие непосредственное влияние на функциональную состоятельность трансплантата [15]. Частота инфекции мочевой системы составляет около 65,4% у больных с урологическими осложнениями после трансплантации и 40,7% – у пациентов без урологических проблем. Стойкая бактериурия у реципиентов почечного трансплантата является пусковым механизмом развития пиелонефрита трансплантата [17]. Существует ряд провокационных факторов: анатомические причины, урологические осложнения со стороны пересаженной почки, дисфункция мочевого пузыря в результате его длительной катетеризации, нахождение мочеточникового стента, наличие скрытой инфекции в донорском органе и др. [19].

Функциональной способности мочевого пузыря – его сократительной активности, состоянию мышечного слоя – придается большое значение при формировании неоуретероцистоанастомоза. Именно этот факт актуален у пациентов с урологическими заболеваниями, у которых, кроме изменений в детрузоре, в анамнезе имеются многочисленные реконструктивные операции на мочевыводящих путях, в результате

чего развиваются рубцовые изменения в паравезикулярной клетчатке и явления хронического воспаления в мочевом пузыре. В то же время стенка мочевого пузыря резко утолщается, появляется трабекулярность слизистой оболочки [20]. Кроме того, при морфологическом исследовании стенки мочевого пузыря, проведенном непосредственно во время трансплантации почки, выявляются изменения в виде липоматоза, резко выраженного склероза, атрофии пучков гладкомышечной ткани, наличия периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов, которые имеются даже у пациентов с нормальной функцией мочевого пузыря, а у больных в ренопривном состоянии или в состоянии олигоанурии они ярко выражены. Вполне вероятно, что анастомоз между мочеточником почечного трансплантата и мочевым пузырем реципиента формируется с исходно патологически измененной тканью мочевого пузыря, что и провоцирует развитие гнойно-септических осложнений [4].

Толчком для развития тяжелых уродинамических нарушений в ренальном трансплантате, которые способствуют активизации и прогрессированию воспаления гнойно-септического характера и уросепсиса, являются обструктивные уropатии, встречающиеся после трансплантации почки не менее чем в 10% случаев [6]. Они наиболее часто являются следствием нарушений пассажа мочи, функциональных или органических изменений на уровне чашечно-лоханочного, лоханочно-мочеточникового и пузырно-уретерального сегментов, инфравезикулярной обструкции [18]. При этом схожие изменения могут быть связаны со сдавлением мочеточника снаружи семенным канатиком, круглой связкой матки, образованием лимфоцеле, абсцессом, новообразованием, перегибом и перекрутом мочеточника [5].

Гнойно-септические осложнения и уросепсис у пациентов с урологическими заболеваниями непосредственно влияют на результаты трансплантации почки у больных как нефрологических, так и урологических. При проведении иммуносупрессивной терапии, вне зависимости от различных схем, любой гнойный очаг в организме реципиента, особенно его собственные почки, пораженные пиелонефритом или поликистозом, являются потенциальным источником бактериемии и развития гематогенного пиелонефрита трансплантированной почки. Поэтому огромную роль в подготовке пациентов к трансплантации играет ликвидация всех очагов возможной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вагенлехнер Ф.М.Е., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее // Рус. мед. журн. 2009. №9. С.655-660.
2. Волинчик Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С. и др. Развитие гнойно-септических осложнений на фоне им-

муносупрессивной терапии у больных с аллотрансплантированной почкой // Вестн. трансплантол. искусств. органов. 2003. №3. С.67.

3. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С.В. Готье. М. – Тверь: Триада, 2011. 470 с.
4. Инфекции в трансплантологии / под ред. С.В. Готье. М. – Тверь: Триада, 2010. 382 с.
5. Кабулбаев К.А. Инфекции после трансплантации почки // Нефрол. и диализ. 2009. №4. С.293-298.
6. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Урологические осложнения при трансплантации почки. М.: Гэотар-Медиа, 2004. 224 с.
7. Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербакова Е.О. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. М.: У Никитских ворот, 2010. С.296.
8. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек // Consilium Medicum. 2006. №4. С.5-8.
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. Изд. 2-е доп. и перераб. М.: МИА, 2011. 352 с.
10. Трапезникова М.Ф., Ватазин А.В., Янковой А.Г. и др. Роль комплексного уродинамического исследования при трансплантации почки // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: Сб. науч. тр. VI регион. науч.-практ. конф. урологов Западной Сибири / под ред. проф. А.И. Неймарка. Барнаул, 2007. С.43-44.
11. Шилов Е.М., Милованов Ю.С. Хроническая почечная недостаточность при урологических заболеваниях почек: взгляд нефролога // Урол. сегодня. 2010. №2 (6). С.12.
12. Янковой А.Г. Трансплантация почки у больных с урологическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
13. Abbott K.C., Oliver J.D., Hypolite I. et al. Hospitalizations for Bacterial Septicemia after Renal Transplantation in the United States // Am. J. Nephrol. 2001. V.2, No.2. P.120-127.
14. De Souza R.M., Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient // Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008. V.5, No.4. P.252-264.
15. Dupont P.J., Psimenou E., Lord R. et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux // Transplantation. 2007. V.84, No.3. P.351-355.
16. Hohenfellner M., Santucci R.A. Emergencies in Urology // Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag. 2007. P.45-49.
17. Kalra O.P., Malik N., Minz M. et al. Emphysematous pyelonephritis and cystitis in a renal transplant recipient-computed tomographic appearance // Intern. J. Artif. Organs. 1993. V.16. P.41-44.
18. Ku G., Ting W.S., Lim S.T. et al. Life-threatening coagulopathy associated with use of Campath (alemtuzumab) in maintenance of steroid-free renal transplant given before surgery // Am. J. Transplant. 2008. V.8, No.4. P.884-886.
19. Marx G.K. Reinhart Urosepsis: from the intensive care viewpoint // Internat. J. Antimicrob. Agents. 2008. V.31, Suppl.1. P.79-84.
20. Wu Y.J., Veale J.L., Gritsch H.A. Urological complications of renal transplant in patients with prolonged anuria // Transplantation. 2008. V.86. P.1196.

## ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИСУИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЮ

*А.М. Сипкин, А.А. Никитин, В.П. Лапшин, Д.А. Никитин, Р.М. Чукумов, И.А. Кряжинова*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

В работе описаны этиологические факторы ятрогенного характера, способствующие возникновению верхнечелюстного синусита, его патогенез, особенности клинического течения и современная диагностика. Приведено сравнение оперативных методик, которые используются для хирургического лечения, описана тактика ведения пациентов в реабилитационном периоде. Обоснована необходимость разработки новых способов комплексного лечения и методов реабилитации больных верхнечелюстным синуситом.

**Ключевые слова:** верхнечелюстной синусит, ороантральное соустье, пластика, синусотомия.

### MAXILLARY SINUSITIS: A CONTEMPORARY VIEW ON THE DIAGNOSTICS, THERAPY AND REHABILITATION

*A.M. Sipkin, A.A. Nikitin, V.P. Lapshin, D.A. Nikitin, R.M. Chukumov, I.A. Kryazhinova*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

The article presents etiological factors of iatrogenic character enabling maxillary sinusitis onset as well as its pathogenesis, clinical course features, and contemporary diagnosis. Surgical operative modalities were compared, and tactics of patient management in rehabilitation period was described. The necessity to work out novel methods of complex treatment and rehabilitation for patients with maxillary sinusitis was substantiated.

**Key words:** maxillary sinusitis, oro-antral fistula, plasty, sinusotomy.

Верхнечелюстной синусит является одним из самых распространённых и нередко рецидивирующих заболеваний. При этом частота синусита одонтогенного происхождения варьирует, по разным данным, от 2-6 до 24-50% всех заболеваний околоносовых пазух [15]. Частота перфоративных форм в последние годы возросла до 41-77% от всех воспалительных процессов верхнечелюстного синуса одонтогенного происхождения [13].

Особенности развития воспалительного процесса в этой области тесно связаны с анатомо-физиологическим строением верхнечелюстного синуса [5]. Его размеры и форма отличаются большой индивидуальной и возрастной изменчивостью. Рост её носит скачкообразный характер, что обусловлено временем прорезывания зубов на верхней челюсти [16]. У взрослых верхнечелюстной синус является самым большим околоносовым синусом, объем которого составляет от 5 до 23 см<sup>3</sup>.

Слизистая оболочка верхнечелюстного синуса служит продолжением слизистой оболочки носа. Она состоит из мерцательного эпителия и включает много

слизистых желёз. Слизь, покрывающая поверхность верхних дыхательных путей, защищает клетки слизистой оболочки от высыхания. Нормальная слизистая оболочка синуса обладает высокой местной сопротивляемостью к инфекциям, вследствие чего возникшее воспаление может бесследно исчезнуть при ликвидации причины [12]. Качества вязкости и эластичности имеют первостепенное значение для мукоцилиарного транспорта. Только в тех случаях, когда их показатели находятся в пределах определенных значений, может эффективно действовать механизм очищения. Если же они ниже или выше, транспорт прекращается.

Мукоцилиарная активность зависит и от частоты биения ресничек, и от вязкости и эластичности слизистого секрета. Кроме того, волнообразные колебания могут наблюдаться только в том случае, если количество перилицилярной жидкости позволяет ресничкам «дотягиваться» до поверхностного слоя. Хорошая корреляция между такой активностью и скоростью мукоцилиарного транспорта была отмечена рядом исследователей. Ранняя диагностика синдрома неподвижных ресничек чрезвычайно важна. Своевременное

назначение мукорегуляторов и физиотерапевтических методов может предотвратить развитие верхнечелюстного синусита.

**Этиология и патогенез верхнечелюстного синусита.** В зависимости от этиологии заболевания различают риногенные, одонтогенные, травматические и аллергические верхнечелюстные синуситы. Это деление условно, так как синусит риногенной этиологии, развившийся на фоне острого респираторного заболевания, может привести к обострению периапикального очага хронической одонтогенной инфекции и вторичному инфицированию слизистой оболочки синуса [4]. Ведущими инфекционными агентами при одонтогенном и риногенном синусите являются коагулазонегативные стафилококки (36%), золотистый стафилококк (25%), *Streptococcus viridans* (8,3%), *Corynebacterium* (4,6%), анаэробы (6,4%) [14].

Предрасполагающим фактором одонтогенного синусита является наличие околоверхнечелюстного воспалительного процесса. Механизм развития патологического процесса приходит в действие под влиянием очаговой одонтогенной инфекции. Верхнечелюстные синуситы в большинстве случаев носят обратимый характер, однако накапливающийся при этом в периапикальной области экссудат может играть роль неспецифического раздражителя и аллергена, способного вызвать сенсibilизацию организма и слизистой оболочки синуса, ослабляя местный тканевой иммунитет, когда происходит блок естественного соустья и возникает так называемый порочный круг [1].

Частыми причинами верхнечелюстного синусита являются ошибки в процессе лечения и удаления зубов верхней челюсти. Существуют пациенты, у которых верхушки корней дистальной группы зубов верхней челюсти находятся на уровне дна верхнечелюстного синуса или выступают в его полость. При удалении таких зубов имеется большая вероятность появления ороантрального соустья. В 64,3% возникающая перфорация является следствием воспалительного процесса вокруг корня зуба или в пазухе. 90% одонтогенных синуситов возникает вследствие перфорации стенки верхнечелюстного синуса при удалении зуба или хирургическом вмешательстве на альвеолярном отростке верхней челюсти, а у 10% воспалительный процесс развивается при наличии очага хронической инфекции в непосредственной близости от синуса [18].

В последние годы отмечается значительный рост верхнечелюстных синуситов, вызванных грибковой флорой [24]. Известно, что микозы придаточных пазух носа наиболее часто вызывают грибы рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Mucor*, *Candida*. Возбудитель *Aspergillus fumigatus* для пролиферации и метаболизма нуждается в солях тяжёлых металлов, таких как оксид цинка и сульфат бария, которые содержатся в материалах для пломбировки корневых каналов. Исследо-

вания *in vitro* доказали, что раствор окиси цинка способствует росту *Aspergillus fumigatus*, а эвгенол – один из наиболее часто встречающихся компонентов цинкоксид-эвгенольных силеров – ингибирует его. Ингибирующий эффект эвгенола со временем снижается, что объясняет развитие микозов синуса спустя годы после выведения пломбировочного материала в синус [2].

В патогенезе развития одонтогенного микоза придаточных пазух носа уделяют большое внимание локальному нарушению функции реснитчатого эпителия синуса вследствие возникающей воспалительной и токсической альтерации в области нахождения инородного тела – пломбировочного материала, содержащего соли тяжёлых металлов и тканевые токсические компоненты: парафармальдегид и эвгенол [21]. Учитывая относительно высокую распространённость заболевания, одонтогенным этиологическим факторам, способствующим возникновению большей части верхнечелюстных микозов, должно быть уделено особое внимание.

**Особенности клинического течения и диагностики верхнечелюстного синусита.** Верхнечелюстные синуситы необходимо рассматривать не как локальное поражение одной или нескольких околоносовых пазух, а как заболевание всего организма. В частности, общая реакция организма на воспаление в синусе проявляется недомоганием, слабостью, головной болью, лихорадочным состоянием.

Одонтогенным верхнечелюстным синуситам свойственна односторонняя изолированная локализация воспалительного процесса, наличие одонтогенного источника инфекции или аутоинфекции полости рта через перфорацию. Характерными симптомами при одонтогенных перфоративных верхнечелюстных синуситах являются боль и ощущение тяжести в области верхней челюсти, прохождение воздуха из полости рта в полость носа и гипертрофия носовых раковин. В ряде случаев перфоративные синуситы протекают бессимптомно, что можно связать с хорошим оттоком секрета из синуса.

Острый катаральный одонтогенный верхнечелюстной синусит характеризуется преобладанием симптомов прободения над симптомами воспаления. На обзорной рентгенограмме в большинстве случаев наблюдается нормальное, едва заметное понижение воздухоносности синусов.

При остром гнойном верхнечелюстном синусите больные жалуются на головные боли, гнойные выделения из носа или свищевого хода. Симптомы воспаления преобладают над симптомами перфорации. Свищевой ход, как правило, прикрыт грануляциями, в промывной жидкости отмечается примесь гноя. На рентгенограмме обнаруживается интенсивное гомогенное или пристеночное затемнение. При хроническом гнойном верхнечелюстном синусите больные жалуются на прохождение воздуха, жидкости из поло-

сти рта в полость носа, общую слабость, недомогание, утомляемость, сонливость, выделения из полости носа и свищевого хода, затруднение носового дыхания. На обзорных рентгенограммах наблюдается чаще интенсивное гомогенное, реже пристеночное затемнение.

Местные проявления одонтогенного верхнечелюстного синусита не всегда бывают яркими, особенно при наличии ороантрального соустья. Обнаружить сообщение полости рта с верхнечелюстным синусом нетрудно. У пациента изменяются ощущения в полости рта, могут наблюдаться изменения тембра голоса, ринолалия. При свежей перфорации из лунки при вдохе через нос начинает выделяться пенная кровь, а при выдохе возникает ощущение воздуха во рту. Характерны пробы с надуванием щёк: «ротовая» и «носовая». Из соответствующего носового хода может выделяться кровь или гной, а в дальнейшем при еде пациенты отмечают попадание в нос воды и пищи. При наличии хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита возникновение перфорационного дефекта после удаления зуба ведёт, как правило, к обострению воспалительного процесса в пазухе.

Большое значение в диагностике одонтогенного верхнечелюстного синусита имеют вспомогательные методы исследования: рентгенография околоносовых пазух, ортопантомография, эндоскопическое исследование, КТ и др. Особую информативную ценность в распознавании патологии верхнечелюстных синусов представляют собой эндоскопическое исследование, а также РКТ и МРТ. Их эффективность выше, чем у рентгенологических методов. С помощью КТ удаётся точно определить не только характер и распространённость патологического процесса, но и степень вовлечения костных и мягких тканей пограничных областей. У пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух КТ позволяет увидеть полную картину заболевания и правильно спланировать лечение [8].

Эндоскопический метод исследования является передовым в диагностике заболеваний верхнечелюстного синуса. Он дает возможность оценить состояние слизистой оболочки, выявить отек, рубцовые и полипозные изменения, принять решение об объеме и необходимости хирургического лечения. Гаймороскопия позволяет снизить объем хирургического вмешательства. Существует несколько эндоскопических доступов при вмешательствах в полости синуса, однако при каждом из них достигается строго определенное поле обзора.

**Методы лечения и реабилитации больных верхнечелюстным синуситом.** Существующие методы комплексного лечения больных, по мнению большинства авторов, не всегда позволяют достичь хороших результатов, предупредить развитие послеоперационных осложнений, уменьшить экономические затраты и нуждаются в дальнейшем совершенствовании [7, 24].

Выбор анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах на верхнечелюстном синусе и структурах полости носа остается неуточненным: необходимо ли проводить общее обезболивание при малоинвазивных вмешательствах и повышать риск хирургического лечения? Известно, что структуры полости носа и верхнечелюстного синуса богато кровоснабжаются, и при прогнозе интраоперационного кровотечения как минимум следует отказаться от применения эндоскопической техники и как максимум – отложить хирургическое лечение [10]. Для устранения этой проблемы хирурги повышают риск вмешательства путем применения управляемой гипотензии во время проведения общего обезболивания. Это позволяет применять эндоскопическую технику [6] или сочетание общего обезболивания и блокады зоны операционного поля местной анестезией с вазоконстрикторами [9]. При умелом использовании современных анестетиков выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств возможно без общего обезболивания с применением местной анестезии, что значительно снижает риск кровотечения за счет содержания адреналина в местноанестезирующем препарате и не увеличивает риск хирургического лечения.

Несмотря на развитие эндоскопических методов хирургической техники на верхнечелюстном синусе, осуществляется доступ через переднюю его стенку с обработкой слизистой оболочки синуса, при тяжелых поражениях – без эндоскопического контроля. При этом обеспечивается полная визуализация и санация синуса, снижается вероятность рецидива заболевания по сравнению с эндоскопическими доступами [26]. Варианты синусотомии в области среднего или нижнего носового хода в последнее время являются «золотым стандартом»: данные подходы считаются наименее травматичными по сравнению с доступами через переднюю стенку синуса [25]. Однако при необходимости доступа ко всем или большинству отделов синуса требуется расширение доступа через носовую стенку. Оно может заключаться в значительном (более чем на 5 мм) расширении естественного соустья в области среднего носового хода или создании большого перфорационного окна в области среднего и нижнего хода за счет полной или частичной резекции передней или задней части нижней носовой раковины [11].

Существует комбинация эндоскопических доступов через естественное соустье со средним носовым ходом и переднюю стенку верхнечелюстного синуса, когда контроль и ведение хирургического лечения осуществляются через расширенное соустье со средним носовым ходом и пункционное отверстие в области «собачьей» ямки. Все доступы и их комбинации направлены на полноценную санацию синуса и удаление инородных объектов: колонии грибов, пломбирочного материала, имплантатов, кист, измененных

участков слизистой оболочки. Залогом долгосрочного успеха и отсутствия рецидивов в послеоперационном периоде является восстановление вентиляции верхнечелюстного синуса.

Если проходимость естественного соустья не нарушена и сохранена целостность остиомеатального комплекса для функционирования физиологической санации и аэрации верхнечелюстного синуса, не рекомендуется проведение расширения соустья, так как при увеличении аэрации синуса происходит повреждение эпителия полости носа и синуса. Поэтому необходимо знание анатомических особенностей каждой области эндоскопического доступа и проведение его предоперационного планирования в зависимости от локализации патологического очага или инородного тела. В целях улучшения техники проведения операции, достижения хороших результатов и снижения осложнений рекомендуется в предоперационном периоде проводить компьютерную реконструкцию средней зоны лица с виртуальным моделированием эндоскопической хирургии синуса, с тактильным интерфейсом управления виртуальным эндоскопом, который имитирует различные конфигурации хирургических этапов. Это позволяет сократить время хирургического лечения, повысить его качество и более подробно ознакомить пациента с предстоящей операцией и её осложнениями. При операциях с доступом через переднюю стенку необходимо учитывать, что в послеоперационном периоде происходит внедрение мягкотканного компонента в полость верхнечелюстного синуса, что может вызвать нарушение работы мукоцилиарного транспорта и тем самым спровоцировать застойные явления в полости синуса, излишние рубцовые изменения в области выхода II пары тройничного нерва, клинические проявления неврита. Поэтому по возможности необходимо восстанавливать переднюю стенку синуса [3].

В послеоперационном периоде иммунокомпетентным пациентам, которым проводилась синусотомия с удалением колонии гриба *Aspergell* без инвазивного роста, назначения специфической противогрибковой терапии не требуется [24]. Диагноз достоверно подтверждается данными гистологического исследования.

Во время удаления зубов, верхушки корней которых выстоят в полость верхнечелюстного синуса или костный промежуток между верхушкой корня зуба и синусом разрушен патологическим очагом, возникает ороантральное соустье, которое в короткие сроки эпителизируется и становится стойким. С этим осложнением часто сталкиваются челюстно-лицевые хирурги. Выбор способа закрытия соустьев зависит от многих факторов: их количества и состояния окружающих тканей, размеров и положения дефекта, наличия инфекции, давности возникновения соустья.

В первые 24 часа ороантральное соустье можно закрыть полиуретановой пеной [27]. При стойком соустье применяют различные комбинации лоскутов: закрытие соустья PLGA-beta-TCP-композитом, дефекта – щечным лоскутом; PRP-мембраной и щечным лоскутом; ксенотрансплантатом, мембраной и щечным лоскутом. Наиболее часто применяется тампонада ороантрального соустья жировым комком Биша с перекрытием щечным или комбинацией щечного и небного лоскутов [19].

У хирургов часто возникают сложности при закрытии больших по размеру перфораций (более 5 мм в диаметре). В этих случаях в 16% возникают рецидивы ороантрального соустья [22] и в 10,4% – рецидивы от всего количества операций по закрытию соустья [27]. Поэтому необходима разработка новых методов пластики ороантрального соустья, позволяющих сократить количество рецидивов заболевания.

Для постановки дентальных имплантатов в области дна верхнечелюстного синуса у пациентов, перенесших в анамнезе синуситомию, обычно необходимо проведение костной аугментации в дистальных отделах верхней челюсти, что может являться полной реабилитацией. Разработка методов аугментации в области дна синуса непосредственно во время хирургического лечения является актуальной задачей: возможна пересадка костного блока в этой области. Авторы предлагают во время хирургического лечения при необходимости проводить направленную регенерацию костной ткани в области дна синуса путем создания эндоскопического доступа через нижний носовой ход и удаления слизистой оболочки нижней части синуса. Через год, по данным КТ, средний прирост костной ткани составляет 7,6 мм [23].

В послеоперационном периоде кроме традиционной антибактериальной терапии широкого спектра действия необходимо применять стероидные препараты для снижения послеоперационного отека, восстановления мукоцилиарного транспорта и аэрации синуса. Следует также использовать местные муко-регуляторы. Однако и этого недостаточно: необходим поиск новых методов реабилитации, возможно, с применением введения лекарственных препаратов, носителем которых являются медицинские текстильные салфетки. Оригинальная технология нанесения препаратов на текстильный материал уже разработана: лекарство поступает в рану в строго определенных дозах на протяжении длительного времени.

В современной литературе по стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии имеется много сообщений об опыте лечения синуситов различного генеза и удаления инородных тел верхнечелюстного синуса как эндоскопическим путем, так и доступом через его переднюю стенку. Эффективность хирургического лечения высока, и, разумеется, исполь-

зование оптики для обнаружения инородных тел необходимо. В большинстве ринологических клиник хорошо отработана техника таких вмешательств [5]. Она заключается в расширении естественного соустья в области среднего носового хода, диагностическом эндоскопическом исследовании через созданное соустье и при необходимости – проведении санации синуса (удаление кистозных образований и инородных тел, мицелия гриба, биопсия новообразований). Ринологи считают такой подход наиболее физиологичным, так как в этом случае не происходит нарушения мукоцилиарного транспорта, а дренажная функция естественного соустья улучшается за счет его расширения. Однако ряд авторов на основании экспериментальных и клинических данных доказали, что при вмешательстве на остиомеатальном комплексе при физиологическом соотношении его анатомических структур может возникнуть избыточная аэрация полости носа и верхнечелюстного синуса, что, в свою очередь, приведет к перерождению реснитчатого эпителия в плоский. Это отрицательно отразится на качестве жизни пациента [17].

В последнее время все чаще причиной одонтогенной этиологии заболевания является выведение в полость верхнечелюстного синуса инородных тел (корни зубов, пломбировочный материал, фрагменты инструментов, имплантаты). Их локализацией являются разные участки дна синуса, и чтобы создать к ним доступ через средний носовой ход, необходимо его полностью резецировать или расширить перфорационное окно на нижний носовой ход, что уже не является малоинвазивной операцией на верхнечелюстном синусе, даже при комбинированном доступе через естественное соустье и переднюю стенку синуса.

В связи с тем, что причиной большинства верхнечелюстных синуситов является либо одонтогенная этиология, рост которой за 5 лет составил 8%, либо сочетанная с нарушением анатомических структур внутреннего носа [20], а изолированная риногенная причина синуситов занимает 39%, при составлении и разработке способов лечения должны учитываться в первую очередь мнения челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.С., Азнабаева Л.Ф., Антонив В.Ф. и др. // Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Арутюнян К.Э. Лечение больных с осложнениями, связанными с выведением пломбировочного материала в верхнечелюстной синус: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
3. Гунько В.И., Худайбергенев Г.Г. Использование модифицированной методики антротомии при лечении пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом // Вестн. РУДН. 2008. №2. С.71-77.
4. Иванов Ю.В. Патогенетический подход к профилактике и лечению одонтогенных верхнечелюстных синуситов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: Гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова, 2007.
5. Пискунов С.З., Быканова Т.Г. Где должен лечиться больной с одонтогенным гайморитом? // Новости оторинолар. и логопатол. 2000. №4. С.87-88.
6. Сысолятин С.П., Коробов В.В., Палкина М.О. и др. Управляемая гипотензия при эндоскопических вмешательствах на околоносовых пазухах // Материалы XIX и XX Всерос. науч.-практ. конф. М., 2008. С.168-169.
7. Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Талалайко Ю.В., Матвеева Е.В. Острый синусит: состояние проблемы на начало XXI века // Доктор.ру. 2011. №6. С.7-12.
8. Харламов А.А., Панин А.М., Васильев А.Ю. и др. Оценка информативности методики цифровой объемной томографии для диагностики состояния верхнечелюстных синусов // Эндодонтия today. 2011. №1. С.19-23.
9. Худайбергенев Г.Г., Гунько В.И. Опыт диагностики и лечения больных с одонтогенным верхнечелюстным синуситом // Стоматология. 2011. №3. С.59-61.
10. Albu S., Baciut M., Opincariu I. et al. The canine fossa puncture technique in chronic odontogenic maxillary sinusitis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2011. V.25, No.5. P.358-362.
11. Albu S., Gocea A., Necula S. Simultaneous inferior and middle meatus antrostomies in the treatment of the severely diseased maxillary sinus // Am. J. Rhinol. Allergy. 2011. V.25, No.2. P.80-85.
12. Antunes M.B., Cohen N.A. Mucociliary clearance – a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2007. V.7, No.1. P. 5-10.
13. Arias-Irímia O., Barona-Dorado C., Santos-Marino J.A. et al. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis // Med. Oral. Pathol. Oral. Cir. Bucal. 2010. V.15, No.1. P.70-73.
14. Biel M.A., Brown C.A., Levinson R.M. et al. Evaluation of the microbiology of chronic maxillary sinusitis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1998. V.107, No.11, Pt.1. P.942-945.
15. Bomeli S.R., Branstetter B.F. 4th, Ferguson B.J. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis // Laryngoscope. 2009. V.119, No.3. P.580-584.
16. Butaric L.N., McCarthy R.C., Broadfield D.C. A preliminary 3D computed tomography study of the human maxillary sinus and nasal cavity // Am. J. Phys. Anthropol. 2010. V.143, No.3. P.426-436.
17. Chen X.B., Lee H.P., Chong V.F., Wang de Y. Aerodynamic characteristics inside the rhino-sinonasal cavity after functional endoscopic sinus surgery // Am. J. Rhinol. Allergy. 2011. V.25, No.6. P.388-392.
18. Cohen N.A. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 2006. V.196, Suppl. P.20-26.
19. Franco-Carro B., Barona-Dorado C., Martínez-González M.J. et al. Meta-analytic study on the frequency and treatment of oral antral communications // Med. Oral. Pathol. Oral. Cir. Bucal. 2011. V.16, No.5. P.682-687.
20. Hoskison E., Daniel M., Rowson J.E., Jones N.S. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK // J. Laryngol. Otol. 2012. V.126, No.1. P.43-46.

21. *Hybbinette J.C, Mercke U.* A method for evaluating the effect of pharmacological substances on mucociliary activity in vivo // *Acta Otolaryng.* 1982. V.93, No.1-2. P.151-159.
22. *Jovanović G., Burić N., Tijanic M.* Stimulation of mucoperiosteal slice epithelization by small power laser after the primary plastic of oroantral communication // *Med. Pregl.* 2010.V.63, No.3-4. P.188-193.
23. *Kiyokawa K., Kiyokwa M., Sakaguchi S.* et al. Endoscopic maxillary sinus lift without vestibular mucosal incision or bone graft // *J. Craniofac. Surg.* 2009. V.20, No.5. P.1462-1467.
24. *Pagella F., Matti E., Giourgos G.* et al. Is canine fossa access necessary for successful maxillary fungus ball treatment? // *Rhinology.* 2009. V.47, No.4. P.385-388.
25. *Robey A., O'Brien E.K., Leopold D.A.* Assessing current technical limitations in the small-hole endoscopic approach to the maxillary sinus // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010. V. 24, No.5. P.396-401.
26. *Seiberling K., Ooi E., MiinYip J., Wormald P.J.* Canine fossa trephine for the severely diseased maxillary sinus // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009. V. 23, No.6. P.615-618.
27. *Visscher S.H., Van Minnen B., Bos R.R.* Feasibility of conical bio-degradable polyurethane foam for closure of oroantral communications // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2011. V.69, No.2. P.390-395.

# CONTENTS

## UP-TO-DATE LABORATORY, CLINICAL AND MEDICOBIOLOGIC STUDIES – THEORY AND PRACTICE

Romanova M.V., Isakova E.V., Kotov S.V.

<b>Complex treatment of patients with postural phobic dizziness</b> .....	3
<i>Rusanova E.V., Nasedkin A.N., Svistushkin V.M., Pychteyeva E.N., Zagalskaya N.V.</i>	
<b>Microbiological criteria to assess the efficiency of antibacterial photodynamic therapy in patients with chronic tonsillitis</b> .....	9
<i>Zhdanova O.S., Krasnozhenov E.P., Sosnin E.A., Gudkova L.V., Gritsuta A.V., Protas I.M., Efitz A.V.</i>	
<b>Antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa strains with different pigment production ability</b> .....	13
<i>Shekhter A.B., Zar V.V., Voloshin V.P., Lopatin V.V.</i>	
<b>Tissue and cell reaction of the synovial media to intraarticular injection of polymer viscoprostheses “Noltrex” in experimental conditions</b> .....	20
<i>Fedulkina V.A., Vatazin A.V., Kildyushevskiy A.V., Stolyarevich E.S., Kantaria R.O., Zulkarnayev A.B.</i>	
<b>Translational cellular immunotherapy for cadaveric kidney allograft in urological patients</b> .....	25
<i>Marchenko T.V., Morozov Yu.A., Dementieva I.I., Vaya L.V.</i>	
<b>Efficiency and safety of bicarbonate dialytic solutions with acetic and lactic acids in carrying out the program hemodialysis of patients with end-stage of chronic renal disease</b> .....	32
<i>Kogonia L.M., Mazurin V.S., Ilnitskaya O.V., Gukasyan E.A., Kuzmichov V.A., Sidorov M.A.</i>	
<b>Palmar-and-plantar erythrodysesthesia is a serious complication after capecytabin: our own experience</b> .....	37
<i>Terpigorev S.A., Korsakova N.A., Paleyev F.N., Gurevich L.E., Ilchenko V.A.</i>	
<b>Prognostic significance of morphological investigation of pulmonary tissues biopsy samples in patients with sarcoidosis and non-specific interstitial pneumonia</b> .....	41
<i>Shitov A.Yu.</i>	
<b>Molecules of middle mass as an indicator of divers’ «Hyperbaric intoxication»</b> .....	48

## URGENT AND PLANNED SURGERY – INNOVATIONS AND EXPERIENCE

Ulyanov A.V.

<b>Prevention of wound complications in leg amputation in patients with acute and chronic arterial ischemia by laser irradiation</b> .....	53
<i>Alaev D.S., Kotova I.V.</i>	
<b>Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism</b> .....	58
<i>Shapkin J.G., Efimov E.V., Khoroshkevich A.V.</i>	
<b>Treatment results in diabetic foot syndrom patients</b> .....	61

## CASUISTIC AND EXCLUSIVE CASES IN MEDICAL PRACTICE

Nikitin A.A., Kazantseva I.A., Spiridonova N.Z., Gorbachova Yu.V., Stuchilov V.A., Lapshin V.P., Stepanova E.A.

<b>Kimura’s disease (description of a rare observation)</b> .....	65
---	----

## SCIENTIFIC REVIEWS, LECTURES

Vatazin A.V., Astakhov P.V., Zulkarnaev A.B., Krstic M., Kantaria R.O., Fedulkina V.A.

<b>Methods of extracorporeal hemocorrection in complex treatment of bacterial and viral infections after kidney transplantation</b> .....	72
<i>Krstic M., Zulkarnayev A.B.</i>	
<b>Etiopathogenetic aspects of septic complications and urosepsis in patients with urological disease before and after renal transplantation: a modern view on the problem</b> .....	79
<i>Sipkin A.M., Nikitin A.A., Lapshin V.P., Nikitin D.A., Chukumov R.M., Kryazhinova I.A.</i>	
<b>Maxillary sinusitis: a contemporary view on the diagnostics, therapy and rehabilitation</b> .....	82

Редакторы: Шахриманьян Л.И., Заранкина Л.Ю., Мачульская Ю.Н.  
Корректоры: Грибкова М.Ю., Ситникова Л.Н., Должкова М.С.  
Дизайн и компьютерная верстка: Кузнецов А.А.

Подписано в печать 18.07.2013. Формат 60x84/8. Гарнитура «Calibri». Печать офсетная.  
Усл. печ. 11 л. Тираж 1000 экз. Заказ №126  
ИПО «У Никитских ворот», 121069, г. Москва, ул. Большая Никитская, д. 50/5,  
тел.: 690-67-19, www.uniki.ru

