

Н.Е.Чернеховская¹, А.С.Свистунова¹, Б.Д.Свистунов², А.В.Поваляев³, В.Г.Андреев¹, И.Ю.Коржева⁴, Г.В.Макарова¹

Применение оксида азота в бронхоскопии

1 – Российская медицинская академия последипломного образования;

2 – Туберкулезная клиническая больница им. проф. Г.А.Захарьина;

3 – ГКБ № 52;

4 – ГКБ им. С.П.Боткина, Москва

N.E.Chernekhovskaya, A.S.Svistunova, B.D.Svistunov, A.V.Povalyaev, V.G.Andreev, I.Yu.Korzheva, G.V.Makarova

Application of nitric oxide in bronchoscopy

Крупнейшим событием биологии и медицины конца XX в. явилось открытие эндогенного оксида азота (NO), а именно того факта, что эта молекула непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтазы (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. В качестве субстрата NOS выступает аминокислота – L-аргинин. Окисление аминокислотной группы в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту – цитрулин [1]. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т. д.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток. В 1998 г. Нобелевская премия по медицине и биологии была присуждена R.F.Furchgott, L.J.Ignarro, F.Murad за работу "Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе".

Как сигнальная молекула NO участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов [2]. Экспериментальные исследования показали, что NO, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов, стимулирует регенерацию тканей [3, 4]. Установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможности воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах органов и тканей [5].

Пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения в практической медицине, как исследования биологической роли NO. Внедрение их результатов в ме-

дицину сопряжено с разработкой фармакологических средств, способных влиять на метаболизм NO и его уровень в клетках и тканях.

На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований можно предположить следующие основные механизмы или пути влияния NO-терапии на патологические процессы:

- 1) прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
- 2) индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- 3) ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
- 4) нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен;
- 5) улучшение нервной проводимости;
- 6) регуляция иммунных нарушений;
- 7) секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактирующего пептида и других биологически активных факторов, регулирующих раневую и воспалительные процессы;
- 8) усиление или регуляция синтеза коллагена;
- 9) регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- 10) воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта.

Таким образом, NO-терапия может применяться в лечении самых различных заболеваний. Это связано с многообразием функций NO в норме и при патологии и с определяющей ролью таких общепатологических процессов, как воспаление, регенерация и фиброз, при всех этих заболеваниях.

Начиная с 1990-х гг. [6–8] NO начали применять ингаляционно для лечения первичной легочной гипертензии, респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких и при трансплантации легких и сердца. Работы, посвященные исследованию уровня метаболитов NO в крови больных туберкулезом легких, единичны. Есть данные,

что уровень метаболитов NO в крови больных туберкулезом снижается параллельно тяжести процесса [9]. Авторы установили, что при инфильтративном туберкулезе с распадом положительная динамика через 3–5 мес. лечения была минимальной. Это позволило сделать вывод, что при туберкулезе легких закономерно снижается генерация NO, оказывающего бактерицидное действие на инфекционные возбудители. Вывод представляется логичным, поскольку в более ранних работах некоторыми авторами было установлено, что *in vitro* генерируемый альвеолярными макрофагами NO подавляет рост микобактерий туберкулеза (МБТ). Обнаружено также, что антимикобактериальная активность человеческих макрофагов *in vitro* взаимосвязана с экспрессией ими iNOS в условиях одновременного воздействия на контактирующие с МБТ макрофаги лимфоцитов периферической крови и интерферон- γ .

М.А. Пальцев и соавт. [10] высказали предположение, что активные формы азота действуют в основном на внутриклеточно расположенные бактерии. Кроме того, установлено, что множественная лекарственная устойчивость МБТ связана с их резистентностью к действию NO.

В 1997 г. группой специалистов ММА им. И.М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э.Баумана и МНИИОИ им. П.А.Герцена был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран, особенно длительно не заживающих, периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата, разработанного в МГТУ им. Н.Э.Баумана для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на ткани. Совокупность имеющихся данных позволила выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли NO в обнаруженном эффекте биостимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии острых и хронических воспалительных процессов. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон" (рис. 1) оказался уникальным генератором NO из воздуха [11]. Он сертифицирован Госстандартом РФ.

Возможность направлять NO-содержащие газовые потоки через эндоскопические приборы и пунк-

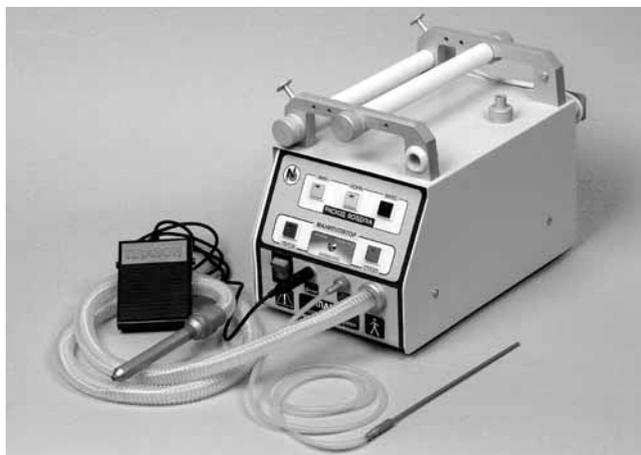


Рис. 1. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон"

ционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии в лечении язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, вероятно, опухолевых процессов в желудке, кишечнике, легких, плевральной и брюшной полостях и т. д.

Как правило, распространенные формы туберкулеза у впервые выявленных больных осложнены еще и туберкулезом бронхов, что значительно осложняет лечение и удлиняет его сроки, при этом даже после выздоровления у таких пациентов формируются выраженные стенозы бронхов. Известно, что туберкулез легких, особенно распространенные его формы, сопровождается вторичным иммунодефицитом, требующим коррекции [12]. Из сочетанных с туберкулезом заболеваний наибольшее значение имеет хронический бронхит. Присущее ему резкое угнетение защитно-очистительной функции респираторного тракта провоцирует развитию тяжелых, угрожающих жизни осложнений у больных туберкулезом [13, 14].

Все это позволило нам предположить, что использование NO может иметь определенные перспективы в лечении больных лекарственно-резистентными и осложненными формами туберкулеза легких [15].

В настоящее время комплексная терапия большинства воспалительных заболеваний органов дыхания как специфической, так и неспецифической этиологии не может считаться полноценной без применения эндоскопических способов лечения.

Цель данной работы – улучшение результатов лечения больных неспецифическим и специфическим бронхитом при инфильтративном туберкулезе легких за счет применения санационных бронхоскопий и NO.

Под нашим наблюдением находились 97 больных активным туберкулезом легких в возрасте от 34 до 67 лет. Поражение бронхов у них было как специфическим, так и неспецифическим. При неспецифическом бронхите диагностирована II или III степень интенсивности воспаления слизистой оболочки. У 8 больных была специфическая эмпиема плевры. В группу сравнения вошли 53 больных, рандомизированных по полу, возрасту и характеру патологии, которые не получали NO-терапию. Всем пациентам с туберкулезом лечебные бронхоскопии проводили на фоне специфической комплексной химиотерапии.

Санационные бронхоскопии выполняли 2 раза в неделю, используя 0,2%-ный раствор диоксида азота на 2%-ном растворе соды в количестве 60–80 мл на 1 санацию. С целью повышения эффективности лечебных бронхоскопий в конце санации выполняли инсуффляцию NO от аппарата "Плазон" в минимальном режиме с содержанием NO в газовом потоке 2 500 ppm. NO подавали через биопсийный канал эндоскопа в течение 1–2 мин или через дренажную трубку в плевральную полость. NO-терапию подключали не ранее чем через 2 нед. с начала специфической комплексной химиотерапии и выполняли 2 раза в неделю по 1–2 мин за сеанс – всего 8–10 сеансов на курс лечения. Всем больным до начала

НО-терапии, в процессе и в конце курса, а больным группы сравнения – через 2 мес. от начала лечения выполняли цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки бронха.

В основной группе наблюдался положительный клинико-рентгенологический эффект: значительно быстрее исчезали симптомы интоксикации, нормализовались показатели крови, прекращалось бактериовыделение.

Особенно эффективной оказалась НО-терапия у больных со специфическим инфильтративным поражением бронхов. Уже через 2–3 сеанса прекращалось бактериовыделение, рассасывались инфильтраты на слизистой оболочке бронхов, при этом лишь у 2 пациентов сформировался нежный рубцовый

стеноз бронха. У всех больных, получавших НО-терапию, как специфическое, так и неспецифическое воспаление бронхов разрешилось на $18,0 \pm 0,3$ сут. раньше, чем в группе сравнения. Каверны за это время уменьшились в размерах в несколько раз.

В качестве иллюстрации вышеизложенного приводим 2 наблюдения.

Больной С. 33 лет поступил с диагнозом инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада (БК+). При бронхоскопии выявлены бронхит III степени интенсивности воспаления и стеноз правого верхнедолевого бронха II степени.

На фоне противотуберкулезной терапии проводились лечебные бронхоскопии, в конце каждой инсуффлировали NO в минимальном режиме в течение 1–2 мин. Через 5 нед. наступило полное очищение бронхиального дерева от гнойного секрета, прекратилось бактериовыделение, рентгенологически полость каверны уменьшилась в 4–5 раз (рис. 2).

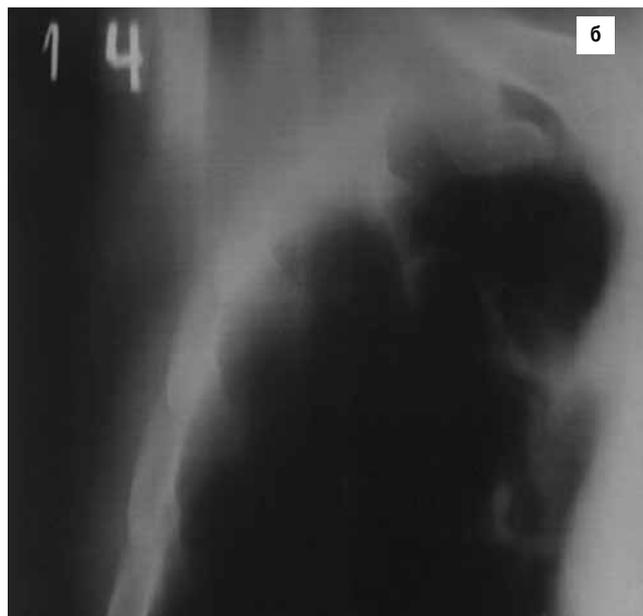


Рис. 2. Больной С. 33 лет. Диагноз – инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+: а – до лечения с применением NO; б – после лечения полость каверны уменьшилась в 4–5 раз

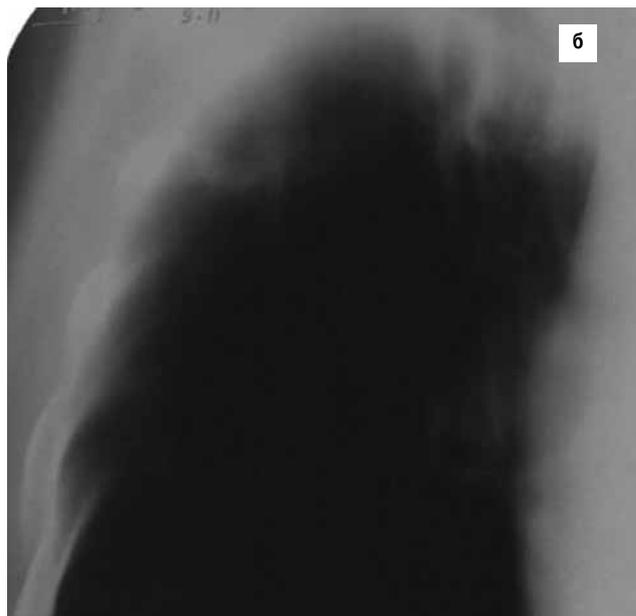


Рис. 3. Больной Л. 46 лет. Диагноз инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+: а – до лечения с применением NO; б – после лечения полость каверны уменьшилась в 3 раза

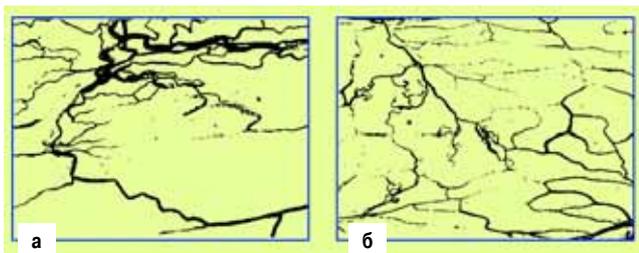


Рис. 4. Микроциркуляторное русло плевры больного туберкулезом: а – до лечения отмечается почти полное отсутствие сосудистых сетей над зоной патологического процесса, отдельные капиллярные петли разомкнуты; б – выраженное новообразование сосудистых петель, которые полностью заполнили бессосудистые зоны, после лечения NO; артериоловеноулярные шунты

Больной Л. 46 лет поступил с диагнозом инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+. Во время бронхоскопии диагностирован бронхит III степени интенсивности воспаления слизистой оболочки бронха. Проведен курс из 8 лечебных бронхоскопий (4 нед.) с введением NO. В результате прекратилось бактериовыделение, исчез гнойный секрет. Выявленная положительная динамика подтверждалась рентгенографией: полость уменьшилась в 3 раза (рис. 3).

Использование воздушно-плазменных потоков, направляемых через дренажную трубку, при туберкулезных эмпиемах позволило быстрее санировать полость эмпиемы, сократить сроки дренирования, а также добиться полной эпителизации бронхиального свища у 1 пациента.

Для изучения микроциркуляторного русла плевры больных туберкулезом и оценки влияния на нее NO в ходе операции брали участки плевры над локусом патологического процесса у больных, получавших и не получавших NO-терапию.

Исследование кровеносных микрососудов у пациентов, получавших традиционную терапию, показало практически полное отсутствие сосудистых сетей над зоной патологического процесса. Отдельные капиллярные петли были разомкнуты, наблюдалось выраженное полнокровие веноулярного отдела гемомикроциркуляторного русла (рис. 4а). Артериолы с гофрированными стенками, артериоловеноулярные шунты отсутствовали. Процесса васкулогенеза не было ни у одного пациента.

На фоне NO-терапии (рис. 4б) наблюдалось выраженное новообразование сосудистых петель, которые фактически полностью заполняли бессосудистые зоны. Появлялись артериоловеноулярные шунты.

Заключение

1. NO-терапия, проводимая во время бронхоскопии, является перспективным и малоинвазивным методом лечения специфического и неспецифического поражения бронхов при туберкулезе, не дает осложнений и способствует сокращению сроков лечения больных на $18,0 \pm 1,3$ сут.

2. Включение NO в комплексную терапию больных фиброзно-кавернозным туберкулезом позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку и добиться в сроки от 3 до 8 нед. уменьшения размера каверн в несколько раз.
3. NO оказывает направленное биологическое действие на процессы ангиогенеза.

Литература

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота. М.: Вузовская книга; 2004.
2. Шехтер А.Б., Грачев С.В. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. В кн. Сборник науч. трудов "NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине". М., 2001. 27–35.
3. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М; 2004.
4. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. М.: ООО "АРТ-ОМЕГА"; 2003.
5. Северин Е.С., Муйжнек Е.Л., Северин С.Е. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. М.: Димитриа График Групп; 2005.
6. Adatia I., Wessel D.L. Therapeutic use of inhaled nitric oxide. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; (5): 583–590.
7. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung. *Respir. Physiol.* 1995; 101 (2): 109–120.
8. Higenbottam T. Lung disease and pulmonary endothelial nitric oxide. *Exp. Physiol.* 1995; 80 (5): 855–864.
9. Бубочкин Б.П., Потапов И.В. Иммуномодулирующая терапия в коррекции недостаточности нитроксидазной системы при туберкулезе легких. В кн. Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.; 2003.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 2003.
11. Ефименко Н.А. (ред.) Руководство по применению аппарата "Плазон" в хирургической клинике. М.: ФГПУ "Щербинская типография"; 2003.
12. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Аветисян А.О. и др. Спектр иммунологических нарушений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В кн. Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.; 2003.
13. Мамедбеков Э.Н. Лечение деструктивного туберкулеза легких, протекающего в сочетании с туберкулезным поражением бронхов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
14. Свистунова А.С., Чернеховская Н.Е. (ред.). Туберкулез и внутренние болезни. М.: Академия; 2005.
15. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. М.: Экономика и информатика; 2004.