

Н.Е. Чернеховская

Новые технологии в бронхоскопии

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндоскопии, Москва

N.E. Chernekhovskaya

New bronchoscopic technologies

Последовательная разработка прямых методов исследования гортани, трахеи и бронхов началась с момента внедрения прямой ларингоскопии в 1884 г. *Kirstein*. На основании углубленных анатомических исследований *Killian* доказал, что бронхи, имеющие плотный хрящевой скелет, менее ранимы при эндоскопии, чем мягкие стенки пищевода. Вместе со своими учениками (*Brunnings* и *Eicken*) *Killian* изобрел упрощенный бронхоскопический прибор, который был в дальнейшем значительно усовершенствован. Кроме того, ими была детально разработана техника и методика бронхоскопии (цит. по *М.Я.Еловой*). Первым бронхоскопическим вмешательством *Killian* было извлечение инородного тела (куска кости) в 1897 г. В 1903 г. *Jackson* сконструировал жесткий бронхоскоп с дистальным освещением, обосновал применение биопсии, предложил выполнять бронхографию через бронхоскоп. В 1904 г. он написал первую монографию о трахеобронхоскопии, в которой назвал *Killian* отцом бронхоскопии. Термин "бронхоскопия" также предложил *Killian*. На основании обобщения литературных данных и собственных наблюдений автор подчеркнул роль бронхоскопии в распознавании и извлечении инородных тел из трахеи и бронхов. Ученик *Killian* *Brunnings* сконструировал в 1908 г. бронхоскоп с дистальным освещением, который применяется до настоящего времени. В 1911 г. *В.Д.Соколов* привел данные об успешном применении бронхоскопии при лечении больных с абсцессами легких. В 1924–1926 гг. *М.Ф.Цитович*, *В.К.Трутнев*, *А.Г.Лихачев* и соавт. также опубликовали работы по применению бронхоскопии с лечебной целью при различных заболеваниях бронхов и легких (цит. по *М.М.Еловой*). Таким образом, бронхоскопия с самого начала своего существования стала важнейшим лечебно-оперативным эндоскопическим методом, и приоритет внедрения бронхоскопии в клинику внутренних болезней принадлежит русским врачам.

В 1956 г. *Friedel* сконструировал жесткий дыхательный бронхоскоп. Изобретение в 1968 г. *Ikeda et al.* фибробронхоскопа увеличило ценность как диагностической, так и лечебной бронхоскопии, и расширило круг ее применения.

Первые видеоэндоскопы EVF-F, EVD-XL, EVC-M были созданы в США в 1984 г. В современных видеоэндоскопах благодаря использованию высокоэффективных линз и точных систем цифровой обра-

ботки сигнала с помощью мегапиксельных ПЗС-матриц удается получить четкое высококачественное изображение, увеличенное примерно в 100 раз, при этом цветопередача не ухудшается. Видеоэндоскопы более надежны в работе, т. к. их можно изгибать под любым углом и даже завязывать узлом, не боясь повредить прибор. Значительно уменьшилась нагрузка на глаза врача-эндоскописта. Благодаря использованию видеоэндоскопов удается выявить мельчайшие изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов, что позволяет диагностировать рак этих органов на ранней стадии развития.

Среди всех эндоскопических методов исследования бронхоскопия давно занимает особое место, являясь не только одним из первых диагностических методов, но и важнейшим и эффективным способом лечения больных хроническими воспалительными и гнойными заболеваниями легких. Как показал наш многолетний опыт, единичные курсы лечебных бронхоскопий эффективны при пневмонии, в т. ч. абсцедирующей, или абсцессе легкого, а при обструктивной болезни легких необходимо проводить лечебные бронхоскопии курсами. Основными лекарственными веществами, которые используют во время лечебных бронхоскопий, являются антисептики, антибиотики, муколитики и иммуномодуляторы.

До последнего времени антибиотики инстиллировали в просвет бронхиального дерева в конце лечебной бронхоскопии на фоне выраженного кашля, который провоцировался введением санирующего вещества, поэтому антибиотики в большем количестве откашливались пациентом, и роль их была невелика. В связи с этим нами были предприняты поиски нового способа введения лекарственных препаратов в бронхиальное дерево.

Многообразные функции лимфатической системы дают патогенетическое обоснование для использования ее в лечебных целях. Лимфатическая система является неотъемлемой частью единой сосудистой системы организма и активно участвует в сложном процессе микроциркуляции. Функции лимфатической системы общеизвестны, и основными среди них считаются следующие:

- обеспечение иммунного статуса организма;
- дренирование межтканевой жидкости и вместе с ней метаболитов, гормонов, ферментов и др.;
- всасывание и транспорт коллоидных растворов, белковых веществ и эмульсий липидов;

- участие в обмене веществ;
- обезвреживание микробов и продуктов их жизнедеятельности, токсинов и др.

Лимфатическая система представляет собой сосудистую сеть, образованную лимфатическими сосудами и капиллярами с большим количеством лимфоидной ткани. По регионарным признакам выделяют лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта (ГАЛТ) и дыхательных путей (БАЛТ). Наиболее значительные и структурно оформленные скопления лимфоидной ткани в слизистых оболочках получили название лимфоэпителиальных органов (ЛЭО). Локализуются ЛЭО в стратегических, по выражению А.Хема и Д.Кормака (1982), зонах пищепроводных и дыхательных путей, где имеется высокая вероятность массивного антигенного воздействия. В совокупности ЛЭО глотки, располагаясь на пересечении воздухоносных и пищепроводных путей, обеспечивают функцию "сторожевого поста", первым реагирующего на очередное антигенное раздражение (инфекцию) включением механизмов иммунной защиты. Последние вместе с неспецифическими защитными факторами слизистой оболочки (мукоцилиарным транспортом, продукцией лизоцима, лактоферрина, интерферона и др.) обеспечивают барьерную функцию слизистых оболочек, более известную в отечественной литературе как "местный иммунитет". Он отражает общую иммунологическую реактивность на уровне слизистых оболочек и проявляется местной продукцией антител, в т. ч. секреторных IgA и IgM, что составляет прерогативу слизистых покровов.

Как и лимфатические узлы, ЛЭО состоят из оформленной в фолликулы и диффузной лимфоидной ткани. Однако, в отличие от лимфатических узлов, ЛЭО не имеют замкнутой капсулы и сквозного тока лимфы, а снабжены только сетью лимфатических сосудов, собирающих лимфу и отводящих ее вместе с очередной генерацией лимфоцитов в регионарные лимфатические коллекторы и далее, по системе правого и левого лимфатических стволов, в общий кровоток. Главным же отличием ЛЭО от лимфатических узлов является то, что составляющая их лимфоидная ткань включена в структуру собственной пластинки слизистой оболочки и теснейшим образом связана с покровным эпителием, клетки которого составляют часть микроокружения лимфоцитов.

Была предложена следующая классификация лимфатической терапии: 1) эндолимфатический способ введения лекарственных препаратов; 2) лимфотропное введение лекарственных препаратов; 3) регионарная лимфатическая терапия.

Учитывая, что в стенке бронха имеется хорошо выраженная лимфоидная ткань, нами [1, 2] разработан способ интрабронхиального регионарного лимфатического введения лекарственных препаратов при острых и хронических заболеваниях легких (патент № 2110290). Способ осуществляется следую-

щим образом. Больному под местной анестезией выполняют эндоскопическое исследование. Через биопсийный канал прибора проводят игльчатый инъектор. Иглу выводят на 0,5 см из инъектора и ею прокалывают слизистую оболочку шпоры долевого или сегментарного бронха. К наружному концу инъектора присоединяют шприц с разведенным в нем антибиотиком и / или иммуномодулятором, который вводят под слизистую оболочку. Дозы соответствующего препарата подбирают из расчета максимальной терапевтической дозы в зависимости от используемого препарата и графика лечебных эндоскопических исследований. Объем вводимого раствора не превышает 5 мл.

При назначении антибактериальной терапии важным элементом является определение активности препарата, его химической стабильности и устойчивости к инактивационным механизмам в биологических средах. Одним из факторов, влияющих на антибактериальную активность антибиотиков, служит их внутриклеточная фармакокинетика. Поэтому мы предварительно провели экспериментальное исследование фармакокинетики флуимуцила — антибиотика ИТ, роцефина и аугментина. Введение препарата осуществляли собакам внутримышечно и лимфотропно.

При исследовании нескольких антибиотиков в биологических жидкостях через 12 ч после внутримышечного введения в сыворотке крови и лимфы определялись следы препарата, тогда как при лимфотропном введении терапевтическая концентрация сохранялась до 24 ч и даже через 2 сут. определялась концентрация антибиотика в сыворотке лимфы в количестве 0,7 мкг / мл. Концентрация антибиотика в стенках трахеи и крупных бронхов была на уровне рабочей терапевтической дозы при внутримышечном введении лишь в течение 9 ч с момента введения, а при лимфотропном — до 1 сут. При исследовании ткани легкого после внутримышечного введения следы антибиотика сохранялись на протяжении 18 ч с момента введения, а после лимфотропного — терапевтическая концентрация сохранялась до 2 сут.

Таким образом, из полученных данных следует, что модификация лимфатических методов введения имеет значительные преимущества перед внутривенным, т. к. стабилизирует терапевтическую концентрацию антибиотика на более длительный период времени, чем при традиционном способе введения. Кроме того, установлено, что ни один из антибиотиков при лимфатическом способе введения не оказывает отрицательного влияния на главную функцию лимфатических узлов — функцию иммуноцитопоза, которая осуществляет главную защиту целостности организма.

Способ интрабронхиальной регионарной лимфатической терапии мы применяем во время санационных бронхоскопий у больных бронхоэктатической болезнью, абсцедирующей пневмонией, абсцессами

и нагноившимися кистами легких, а также гнойным бронхитом.

Как показали клинические исследования, лимфотропное введение антибиотиков ускоряет разрешение воспалительного процесса, и количество санационных бронхоскопий сокращается на 2–3 процедуры. Осложнений в процессе лимфотропного введения препаратов не было.

Крупнейшим событием в области 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 аминокислоты в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту — цитрулин. 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 *Р.Ф. Фечготу, Л.Дж. Игнарро и Ф. Мураду* 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. В центральной нервной системе этот агент необходим, в частности, для формирования длительно функционирующих связей между нейронами, определяющими феномен памяти, обучения и творческой деятельности человека. Синтез NO в вегетативной нервной системе обеспечивает регулирующее действие этой системы на желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему. Существенную роль NO играет в жизнедеятельности кожи и секреторных тканей, в функционировании органов дыхания.

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. При этом установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеры глаз. Это открывает возможности воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологиях, хронических воспалительных и склеротических процессах.

Пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения

в практической медицине, как исследования биологической роли NO. Их внедрение в медицину 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:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
- нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен;
- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений;
- 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;
- усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта.

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 незаживающих) периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата, разработанного в МГТУ им. Н.Э. Баумана для теплового воздействия (деструкции и коагуляции) на ткани. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон" оказался уникальным генератором NO из воздуха. За разработку этого прибора авторы были удостоены в 2004 г. Государственной премии [3].

Возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические приборы и пункционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии для лечения язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, возможно, опухолевых процессов в желудке, кишечнике, легких, в плевральной и брюшной полостях и т. д.

Исследование генерации NO при туберкулезе легких приводится в обзоре [4]. Автор пришла к выводу, что при туберкулезе легких закономерно снижается количество NO, оказывающего бактерицидное влияние на инфекционных возбудителей. В работе [5] установлено, что *in vitro* генерируемый

альвеолярными макрофагами NO подавляет рост микобактерий туберкулеза.

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

Целью нашего исследования было изучение влияния NO на эффективность лечения больных различными формами туберкулеза легких.

Под наблюдением находились 48 больных с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и 10 человек с эмпиемой плевры. В качестве источника NO использовали воздушно-плазменный аппарат "Плазон". NO подавали через биопсийный канал эндоскопа во время бронхоскопии или через дренажную трубку в плевральную полость. Группа сравнения была рандомизирована с основной группой.

NO-терапию подключали не ранее чем через 2 нед. от начала проведения специфической комплексной химиотерапии и проводили 2 раза в нед. по 1–2 мин за сеанс, всего 8–10 сеансов на курс лечения.

У больных основной группы отмечен положительный клинико-рентгенологический эффект: значительно быстрее исчезали симптомы интоксикации, нормализовались показатели крови, бактериовыделение прекращалось через 3 сеанса от начала NO-терапии. Включение NO позволяет снизить медикаментозную нагрузку и добиться уменьшения размера каверн в несколько раз в сроки от 3 до 8 нед.

Использование воздушно-плазменных потоков через дренажную трубку при туберкулезных эмпиемах позволяет быстрее санировать полость эмпиемы, сократить сроки дренирования, а иногда (3 больных) даже добиться полной эпителизации бронхиального свища.

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 больных, получавших традиционную терапию, показало следующее: практически полностью отсутствуют сосудистые сети над зоной патологического процесса, разомкнуты отдельные капиллярные петли, отмечено выраженное полнокровие веноулярного отдела гемомикроциркуляторного русла, артериолы — с гофрированными стенками, артериоло-веноулярные шунты отсутствуют. Мы не отметили процесса васкулогенеза ни у одного пациента. На фоне NO-терапии наблюдалось выраженное новообразование сосудистых петель, которые фактически полностью заполняли бессосудистые зоны. Отмечено появление артериоло-веноулярных шунтов.

Параллельно мы изучали влияние NO на специфическое и неспецифическое воспаление бронхов при активном туберкулезе легких.

Всем больным до начала и в конце курса NO-терапии, а в группе сравнения через 2 мес. от начала лечения выполняли цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки бронха.

Особенно эффективным оказалась NO-терапия у больных со специфическим инфильтративным поражением бронхов. Уже через 2–3 сеанса терапии NO отмечено рассасывание инфильтратов на слизистой оболочке бронхов, при этом лишь у 7,4 % больных сформировался нежный рубцовый стеноз бронха I степени, у остальных пациентов проходимость бронхов была полностью восстановлена.

У всех больных, получавших NO-терапию, как специфическое, так и неспецифическое воспаление бронхов разрешилось на $18 \pm 1,3$ дней раньше, чем у пациентов группы сравнения.

Диагностика и результаты лечения доброкачественных опухолей легких вызывают обоснованную тревогу, т. к. на ранних стадиях заболевания процент диагностических ошибок чрезвычайно высок. Большинство центральных доброкачественных опухолей легких диагностируют поздно, когда уже возникли осложнения, такие как кровотечение, абсцедирующая пневмония и др.

В 1917 г. *Ch.Jackson* описал бронхоскопическую картину аденомы бронха и удалил ее щипцами через эндоскоп. В дальнейшем эндоскопические способы удаления доброкачественных опухолей бронхов дополнились удалением с помощью петли с последующей диатермокоагуляцией основания высокочастотным током, гальванокаустикой, прижиганием химическими веществами (30–60%-ным раствором хромовой кислоты, трихлоруксусной кислотой и др.).

Большим шагом вперед явился метод радиоволновой хирургии, который разработан фирмой "Ellman International Inc." (США), и на основе принципов радиоволновой хирургии был создан прибор "Сургитрон™" (1980).

У прибора 4 рабочих режима — 3 разные формы волны и фульгурационный ток. Режимы волны следующие: фильтрованная, полностью и частично выпрямленные. Этим формам волны соответствуют чистый разрез (90 % — разрез, и 10 % — коагуляция), одновременный разрез и коагуляция (соответственно 50 и 50 %). Поверхностное прижигание осуществляется искрой переменного тока (фульгурацией). Техника радиохимирургии полностью исключает ожог пациента. Вместо заземляющей пластины используется антенная пластина, которую размещают в проекции операционного поля. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике электрода, и, хотя сам электрод не нагревается, сильно сконцентрированная энергия повышает образование молекулярной энергии внутри каждой клетки и, вызывая нагревание ткани и фактически испаряя клетку, разрушает ее. Исключается эффект приваривания ткани к электроду.

Хирургическое вмешательство, производимое с помощью прибора "Сургитрон™", значительно

отличается по механизму и результатам от механического, электрохирургического или лазерного воздействия. Радиоволновой разрез осуществляется с помощью тепла, которое образуется в тканях при прохождении через них направленных высокочастотных волн, исходящих из активного электрода. Благодаря этому теплу внутриклеточная жидкость "вскипает" и разрывает клеточную оболочку. При этом отсутствует непосредственный контакт электрода с тканями, и разрушение касается только тех слоев, которые воспринимают узконаправленную радиоволну. Таким образом, в отличие от механического скальпеля, электроножа, лазерного излучения, работающих при прямом воздействии на ткань, радиоволновой разрез осуществляется без ожога и некроза окружающих слоев.

При гистологическом исследовании препаратов, полученных от экспериментальных животных, установлено, что радиоволна наносит наименьшую травму тканям с минимальными морфологическими и сосудистыми нарушениями. Процесс регенерации идет активно, раны заживают первичным натяжением с образованием тонкого рубца.

При наличии у больного кардиостимулятора необходима консультация врача-кардиолога на предмет использования прибора "Сургитрон™" с лечебной целью.

Показанием к удалению с помощью радиоволны являются опухоли гортани, трахеи и крупных бронхов [6]. При небольших опухолях гортани и трахеи, когда нет опасности возникновения асфиксии, следует удалять опухоль через гибкий эндоскоп под местной анестезией в бронхоскопическом кабинете.

Для удаления доброкачественных опухолей трахеобронхиального дерева во время бронхоскопии используют петлю из монокристаллического полиимидного материала. Пассивный электрод накладывают на область грудины. Петлю набрасывают на опухоль, затягивают у основания и на смешанном режиме "коагуляция—резание" при мощности

прибора 4,5–5,5 опухоль отсекают, извлекают и направляют на гистологическое исследование. На месте удаленной опухоли остается плоский дефект слизистой без коагуляционного струпа, покрытый белесоватой пленкой.

Использование метода радиоволновой хирургии для удаления доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей трахеобронхиального дерева позволяет практически избежать послеоперационных кровотечений, а в случае возникновения последнего (при удалении сосудистой опухоли) использование режима "фульгурация" способствует остановке кровотечения.

Изучение и анализ собственных наблюдений позволяют нам рекомендовать шире внедрять в клиническую практику новые методы эндоскопического лечения, основанные на лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии, NO-терапии, а также методы оперативной эндоскопии, в т. ч. радиоволновую хирургию.

Литература

1. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М.: ООО "Полимаг"; 2001.
2. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М: ООО "Петит"; 1998.
3. Руководство по применению аппарата "Плазон" в хирургической практике. М.: ФГПУ "Щербинская типография"; 2003.
4. Каминская Г.О. Оксид азота — его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания. Пробл. туб. 2004; 6: 3–11.
5. Fehrenbach A., Wittwer T. Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 354 s.
6. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. М.: Экономика и информатика; 2004.

Поступила 26.04.05
© Чернеховская Н.Е., 2005
УДК 616.233-072.1