

Пионтковская Кристина Анатольевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ
ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ С БУЛЛЕЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Чикинев Юрий Владимирович

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Пустоветова Мария Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Жестков Кирилл Геннадьевич

(Российская медицинская академия последиplomного образования, заведующий кафедрой торакальной хирургии, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Цеймах Евгений Александрович

(Алтайский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, г. Барнаул)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» октября 2016 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://ngmu.ru/dissertation/396>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса продолжает оставаться актуальной проблемой торакальной хирургии. Это заболевание возникает у 9 человек на 100 000 населения в год, и в настоящее время отмечается увеличение числа пациентов с буллезной эмфиземой легких, которая может являться причиной возникновения спонтанного пневмоторакса (СП). Основными целями лечения буллезной болезни легких является воздействие на буллезно-измененную легочную ткань и профилактика рецидива спонтанного пневмоторакса (РСП).

Течение, эффективность проводимой терапии и исход буллезной болезни легких при оперативном лечении в различных вариантах в значительной степени зависят от вида оперативного лечения. Наиболее широко распространенными в клиниках России является видеоассистированная торакоскопия с плеврэктомией (ПЭ) или диатермокоагуляцией парietальной плевры в лечении ББЛ. Исходя из наиболее актуальных методов оперативного лечения буллезной болезни легких, в данной работе сравнивалось торакоскопическое лечение ББЛ с различными способами вмешательства на плевре.

До настоящего времени не существует единой точки зрения на сроки и объем проведения оперативного вмешательства, не существует единой хирургической тактики (Закаригаев Г. М., 2014; Shi-ping Luh, 2010; Aguinalalde B., 2010; MacDaff A., Arnold A. et al., 2010; Chan J.W., 2011; Kaneda H., 2013; Lorkowski J., 2014; Huang Y., 2014). Несмотря на внедрение в клиническую практику большинства торакальных отделений торакоскопии, частота послеоперационных осложнений и РСП остается достаточно высокой (Аллахвердян А. С., 2006; Mireles E. et al., 2007; Takahashi M. et al., 2008; Dunning K. et al., 2008; van Berkel V., 2010; Huang W., 2014; Parrish S., 2014).

Оценка риска РСП ранее не проводилась с учетом определения ростовых факторов и специфического взаимодействия цитокинов с точки зрения типовых патофизиологических процессов. Уровни колебания и корреляционные взаимосвязи молекулярных маркеров плазмы могут быть рассмотрены как

прогностические показатели в послеоперационном периоде в отношении РСП. Такие цитокины, как интерлейкин-8 (ИЛ-8), эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), участвуют в разработке патогенеза фиброзирования легочной ткани в течении идиопатического фиброза легких, однако существующая молекулярная модель патогенеза данного заболевания может быть применима к ББЛ в отношении оценки рисков РСП в послеоперационном периоде, поскольку этиология и патогенез БТ легочной ткани до настоящего времени остаются неясными.

Сравнение исходов в послеоперационном периоде у пациентов с ББЛ позволит приблизить выбор хирургической тактики лечения ББЛ к единому стандарту.

Все вышеизложенное послужило основанием для выбора темы нашего исследования.

Степень разработанности темы. Гипотеза разработана на основе поиска и изучения литературы на базе Государственной Новосибирской областной клинической больницы, кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета, библиотеки НИИ ПК им. Е.Н. Мешалкина, Государственной публичной научно-технической библиотеки СО РАМН, Национальной Библиотеки Швеции, Государственной публичной научно-технической библиотеки России (г. Москва), электронных ресурсов вышеперечисленных библиотек; электронного ресурса pubmed.com, с привлечением ресурсов medline.ru, использованием теоретических материалов ресурса Medscape.com, поиском существующей доказательной базы в cochranelibrary.com, а также uptodate.com. Изучались наиболее актуальные рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса (British Thoracic Society, 2010), глубина поиска составляла до 18 лет (сообщения об эффективности методов плеврэктомии и плевродеза), при этом для молекулярно-биологических показателей принимались к рассмотрению статьи, вышедшие сроком не более чем 8 лет.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с буллезной болезнью легких путем выбора оптимальной тактики с учетом маркеров эндотелиальной дисфункции сосудов, трансформирующих факторов роста, молекул индукторов адгезии клеток.

Задачи исследования

1. Изучить результаты различных видов оперативного лечения буллезной болезни легких по оцениваемым параметрам: объему кровопотери, длительности оперативного лечения, длительности расправления легкого и дренирования плевральной полости, рецидивам пневмоторакса в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Изучить молекулярный состав плазмы крови пациентов в зависимости от способа оперативного лечения и выявить закономерность взаимосвязи маркеров нарушения функции эндотелия, трансформирующих факторов роста, молекул индукторов адгезии клеток в плазме крови и бронхоальвеолярной жидкости и различных видов хирургического лечения буллезной болезни легких.

3. Разработать критерии оценки метода хирургического лечения пациентов с буллезной болезнью легких с учетом показателей дисфункции эндотелия сосудов, трансформирующих факторов роста, молекул индукторов адгезии клеток.

4. Установить факторы риска развития рецидива пневмоторакса.

5. Предложить оптимальный способ оперативного лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной болезни легких.

Новизна исследования. Впервые обнаружено, что в группе пациентов с выполненным плевродезом (ПД) риск РСП в ранний послеоперационный период и в течение полутора года выше, чем в группе пациентов с выполненной ПЭ. Обоснован наиболее безопасный и эффективный способ вмешательства на париетальной плевре как с позиции типовых патофизиологических процессов, так и с позиции отдаленных результатов хирургического лечения. Установлены патофизиологические молекулярные факторы риска РСП. Установлены взаимосвязи между способом оперативного вмешательства на плевре и циркуляции в системном кровотоке трансформирующего фактора роста,

эндотелиального сосудистого фактора и молекул клеточной адгезии, а также в бронхоальвеолярной жидкости. Выявлена корреляционная взаимосвязь между концентрацией плазмы крови трансформирующего фактора и концентрацией бронхоальвеолярной жидкости оперированных пациентов в зависимости от способа оперативного вмешательства на плевре.

Теоретическая и практическая значимость работы. Применение в клинике торакальной хирургии обоснованного предпочтения ПЭ у больных буллезной болезнью легких позволяет добиться сокращения сроков лечения, снижения риска РСП на стороне ранее выполненного вмешательства как в ранний послеоперационный период, так и в отдаленный послеоперационный период.

Предложенные патофизиологические маркеры могут быть использованы при индивидуальной оценке риска развития осложнений в ранний послеоперационный период при любом виде вмешательства на париетальной плевре. Для определения выявленных маркеров необходимо использование иммуноферментного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптимальной операцией при спонтанном пневмотораксе является резекция булл с субтотальной плеврэктомией.
2. Субтотальная плеврэктомия позволяет снизить риск развития рецидива спонтанного пневмоторакса в отдаленном послеоперационном периоде.
3. Субтотальная плеврэктомия характеризуется выраженным воспалительным ответом и фибропролиферативными процессами в грудной клетке и обеспечивает более раннее расправление легкого и снижение риска рецидива пневмоторакса.

Апробация. Основные положения диссертационной работы изложены и обсуждены на 15-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015), на 9-й Международной (18-й Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2014), на Европейской студенческой конференции (Берлин, 2015), на 8-й Международной научно-практической конференции, посвященной памяти

А. П. Солодкова (Витебск, 2014), на Пермском научном форуме (Пермь, 2015), на 4-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2013» (Новосибирск, 2013), на 5-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2014» (Новосибирск, 2014), на 5-м Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 10.11.2015 (протокол № 18). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (номер государственной регистрации 01201461091).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клиники хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы и используются в учебном процессе кафедры хирургии ФПК и ППВ, кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 6 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 29 таблиц и 25 рисунков. Список литературы представлен 433 источниками, из которых 144 отечественных и 289 зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Соискателем ученой степени была разработана

гипотеза данного исследования, собран биологический материал, выполнена статистическая обработка результатов, разработаны архивные материалы. Соискатель участвовал в 80 % проведенных оперативных вмешательств в качестве ассистента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование проведено при поддержке гранта молодым ученым МД-3312.2014.7 государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Исследование является контролируемым, нерандомизированным, продольным, когортным исследованием.

Критерии включения в исследование: пациенты с буллезной эмфиземой легких размером булл по данным МСКТ и не более 2 см, которым была выполнена диатермо-электродеструкция булл и вмешательство на париетальной плевре.

Критерии исключения из исследования:

- возраст менее 15 и более 60 лет;
- ХОБЛ, дыхательная недостаточность II-III ст.;
- ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, тяжелые формы нарушения ритма;
- наличие патологии системы гемостаза (гипокоагуляция, тромбоцитопения, наследственный дефицит факторов гемостаза);
- туберкулез органов дыхания в сочетании с буллезной эмфиземой легких;

- хроническая болезнь почек III-V стадии;
- вирусный гепатит В и С в стадии высокой активности;
- ВИЧ-инфекция и оппортунистические инфекции.

В 88 наблюдениях пациентам выполнялась деструкция булл с оперативным вмешательством на плевре. Возраст пациентов находился в диапазоне от 15 до 59 лет и в среднем составил 54,2 лет $\pm$ 4,3 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от вида воздействия на париетальную плевру

Возраст (лет)	Плевродез (n = 41)		Плеврэктомия (n = 47)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
15–20	5	1	7	1
21–30	11	4	16	3
31–40	6	3	9	2
41–50	5	2	6	1
51–60	2	—	2	—
Всего	31	10	40	7

Более 50 % пациентов составили пациенты в возрасте от 21 до 40 лет.

Во всех случаях диагноз буллезной эмфиземы был подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, при которой определялись буллезные изменения легочной ткани размерами от 1 до 20 мм.

Распределение пациентов по локализации буллезных изменений представлено в таблице 2.

В зависимости от способа вмешательства на париетальной плевре пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – деструкция булл и физический ПД (41 пациент); 2 группа – деструкция булл и субтотальная ПЭ (47 пациентов).

Исследованы случаи пациентов, оперированных по поводу буллезной болезни легких (88 пациентов в обеих группах), архивные истории болезни (2007–2015).

Таблица 2 – Характеристика пациентов по локализации буллезных изменений легочной ткани*

Локализация буллезных изменений			n	%
Правое легкое	верхняя доля	S 1	4	4,5
		S 1-2	11	12,5
		S 3	5	5,7
		S 1-3	9	10,2
	средняя доля	S 4	2	2,2
		S 5	1	1,1
		S 4-5	1	1,1
	нижняя доля	S6	3	3,4
		Другие сегменты	2	2,2
Левое легкое	верхняя доля	S 1-2	9	10,2
		S 1-2+3	26	29,5
		S 1-5	8	9
	нижняя доля	S 6	4	4,5
		Другие сегменты	3	3,4
Примечание. * – у части пациентов буллезные изменения локализовались в нескольких долях легкого.				

Для оценки процессов фиброзирования и активности воспалительного процесса анализировалась плазма оперированных пациентов и бронхоальвеолярная жидкость, полученные центрифугированием не менее 10 минут с ускорением 4 000 G. В группу контроля вошли 32 здоровых волонтера (донора). Средний возраст в контрольной группе составил ($54,2 \pm 4,3$) лет. Каждый из волонтеров не состоял на диспансерном учете по поводу какого-либо хронического заболевания, проходил каждые полгода диспансеризацию, у волонтеров отсутствовали хронические и острые воспалительные процессы, каждый из волонтеров являлся донором (крови).

Были исследованы концентрации эндотелиального сосудистого фактора VEGF и трансформирующего фактора роста TGF- β 1 до проведения оперативного лечения и после оперативного лечения, плазма также была измерена на

содержание межклеточной молекулы адгезии-1 ICAM-1 и интерлейкина-8 IL-8. Для определения содержания VEGF была использована тест-система «ИФА-Бест» Россия, нормальные значения 10-246 пг/мл. Для определения содержания TGF- β 1 был использован набор «Bender MedSystems», нормальные значения 154,6–491,9 пг/мл.

Результаты исследования регистрировали на планшетном спектрофотометре Multiskan Spectrum в единицах оптической плотности.

Забор образцов крови производился до оперативного лечения, на 1-е и 3-и сутки после оперативного лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программ SPSS 11.5, Statistica 7.0, MS Excel из пакета MS Office 2003 и 2007.

Полученные данные представлены в виде медианных значений с интерквантильными размахами 25 % и 75 %. Для сравнения между группами использован критерий Манна – Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принят равным 0,05. Статистическая обработка материала непараметрическим методом проводилась с вычислением критерия Пирсона (χ^2). В ситуации, если в одной из ячеек таблицы показатель был меньше либо равен пяти, для сравнительной оценки использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Выполнялся корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение между группами проводилось по длительности оперативного вмешательства, объему интраоперационной кровопотери, объему и длительности экссудации и утечки воздуха из плевральной полости в послеоперационном периоде, расправлению легкого на стороне операции, срокам извлечения дренажей из плевральной полости, длительности пребывания пациентов на стационарном лечении. Также проводился молекулярно-биологический анализ содержания ростовых факторов, цитокинов и молекул адгезии у представленных групп пациентов. Анализировались число и характер осложнений во время операции и в послеоперационном периоде, частота РСП в послеоперационном периоде в сроки до 1,5 лет (по данным архива и повторных госпитализаций в

отделение торакальной хирургии). Получены и интерпретированы данные цитокинового профиля данных групп пациентов в зависимости от способа оперативного лечения. Также выявлены различия в частоте интра- и послеоперационных осложнений.

Средние показатели длительности оперативного вмешательства и объема интраоперационной потери представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка длительности оперативного вмешательства и интраоперационной кровопотери Me (25 %; 75 %)

Критерий	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p*
Длительность оперативного вмешательства, мин	65,82 (55,0; 75,0)	70,85 (60,0; 80,0)	p = 0,17
Интраоперационная кровопотеря, мл	80,24 (65,0; 100,0)	104,36 (90,0; 110,0)	p < 0,001
Примечание: * – расчет проводился с использованием критерия Манна – Уитни			

Средняя продолжительность оперативного вмешательства в группе ПД оказалась меньше на 5,03 минут (7,1 %), чем у пациентов группы ПЭ.

Средний объем кровопотери в группе ПД оказался меньше на 24,12 мл (23,11 %), чем у пациентов группы ПЭ (p < 0,001).

Осложнения в ходе вмешательства возникли у двух пациентов группы ПД и у четырех в группе ПЭ (p = 0,52). Данная ситуация в обеих группах связана с особенностями выделения легкого в области верхней апертуры грудной клетки из-за спаечного процесса. Все эти пациенты ранее имели по два случая спонтанного пневмоторакса на стороне операции, и им ранее выполнялось дренирование плевральной полости для купирования пневмоторакса и расправления легкого.

Оперативное вмешательство в обеих группах у всех пациентов заканчивалось дренированием плевральной полости, дренажи подключались к системе вакуум-аспирации.

В первые сутки после вмешательства выполнялось контрольное

рентгенологическое исследование органов грудной клетки для оценки расправления легкого.

В таблице 4 представлены данные по количеству отделяемого из плевральной полости в послеоперационном периоде и по срокам прекращения экссудации.

Объем экссудата из плевральной полости по дренажам в группе ПД был в среднем значении на 17,38 мл меньше, чем у пациентов группы ПЭ ($p = 0,017$).

Таблица 4 – Оценка объема экссудата из времени прекращения экссудации из плевральной полости Me (25 %; 75 %)

Критерий	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p*
Объем экссудата из плевральной полости, мл	112,19 (90,0; 125,0)	129,57 (100,0; 150,0)	$p = 0,017$
Прекращение экссудации из плевральной полости, час	52,19 (52,0; 56,0)	59,47 (59,0; 63,0)	$p = 0,28$
Примечание: * – расчет проводился с использованием критерия Манна – Уитни.			

Длительность экссудации в группе ПД была в среднем значении на 6,72 часа меньше, чем у пациентов группы ПЭ ($p = 0,28$).

В таблице 5 представлены данные по расправлению легкого в послеоперационном периоде, прекращению утечки воздуха по дренажам и извлечению дренажей из плевральной полости.

Таблица 5 – Оценка динамики расправления легкого, прекращения утечки воздуха по дренажам и удаления дренажей из плевральной полости Me (25 %; 75 %)

Критерий	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p*
Расправление легкого, сут.	2,63 (1,0; 3,0)	1,78 (1,0; 2,0)	$p = 0,028$
Прекращение сброса воздуха по дренажам, сут.	4,34 (3,0; 5,0)	3,53 (2,0; 4,0)	$p = 0,015$
Удаление дренажей из плевральной полости, сут.	5,29 (4,0; 6,0)	4,57 (3,0; 5,0)	$p = 0,02$
Примечание: * – расчет проводился с использованием критерия Манна – Уитни.			

Средние сроки расправления легкого, подтвержденные данными рентгенографии органов грудной клетки в группе ПЭ, были в среднем значении почти на сутки (0,85 сут.) меньше, чем в группе ПД ($p = 0,028$).

В группе ПЭ длительность поступления воздуха по дренажам из плевральной полости была в среднем значении на 0,81 сут. меньше, чем в группе ПД ($p = 0,015$).

Удаление дренажей из плевральной полости осуществлялось не менее чем через сутки после прекращения сброса воздуха по дренажам. При этом в группе ПЭ удаление дренажей из плевральной полости было на 0,72 дня раньше, чем в группе ПД ($p = 0,02$).

Длительность воздухоотечения 5 и более суток среди пациентов группы ПД была отмечена у 16, а в группе ПЭ – у 7 ($\chi^2 3,85$; $p = 0,0497$), что указывает на формирование лучшего спаечного процесса между легким и грудной стенкой у пациентов после ПЭ.

В таблице 6 представлены данные сравнительной оценки осложнений, возникших в послеоперационном периоде.

Таблица 6 – Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в группах пациентов

Осложнения	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p
Кровотечение во время операции	2	4	$\chi^2 0,4$; $p = 0,52$
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	—	1	$\chi^2 0,86$; $p = 0,35$
Замедленное расправление легкого со сбросом воздуха по (5 и более суток) дренажам	8	2	$\chi^2 4,01$; $p = 0,047$
Формирование бронхоплеврального свища (повторное вмешательство)	6	1	$\chi^2 3,97$; $p = 0,046$
Свернувшийся гемоторакс	—	1	$\chi^2 0,86$; $p = 0,35$
Эмпиема плевры	1	—	$\chi^2 1,13$; $p = 0,28$
Итого	17	8	$\chi^2 3,57$; $p = 0,058$

Как видно из данных, представленных в таблице 6, статистически значимая разница отмечена при анализе длительности расправления легкого у 8 пациентов в группе ПД против 2 в группе ПЭ (χ^2 4,01; $p = 0,047$) и возникновение бронхоплеврального свища – 6 в группе ПД против 1 в группе ПЭ (χ^2 3,97; $p = 0,046$).

Возникновение бронхоплеврального свища потребовало изменения тактики лечения пациентов. У 5 пациентов для купирования сброса воздуха и расправления легкого проведена клапанная бронхоблокация с установкой эндобронхиального клапана Medlung. Благодаря этому у 3 пациентов (2 группа ПД и 1 группа ПЭ) удалось добиться прекращения сброса воздуха и расправления легкого.

Оставшимся 8 пациентам (6 – группы ПД и 2 – группы ПЭ) выполнено повторное вмешательство. В большинстве случаев (5 пациентов, в том числе 3 (группа ПД) и 1 (группа ПЭ) повторное вмешательство заключалось в видеоторакоскопии или видеоассистированном вмешательстве, ушивании бронхоплеврального свища. Трем пациентам выполнена торакотомия, ушивание бронхоплеврального свища. Эмпиема плевры на стороне операции возникла у 1 пациента группы ПД.

В таблице 7 представлены данные по длительности послеоперационного периода и общей длительности госпитализации.

Таблица 7 – Сравнительный анализ длительности послеоперационного периода и продолжительности госпитализации Me (25 %; 75 %)

Критерий	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p*
Длительность нахождения в стационаре после операции, сут.	6,8 (5,0; 8,0)	5,53 (4,0; 7,0)	$p = 0,037$
Общая длительность госпитализации, сут.	11,41 (8,0; 13,0)	10,85 (7,0; 14,0)	$p > 0,05$
Примечание: * Расчет проводился с использованием критерия Манна – Уитни.			

Длительность послеоперационного периода в группе пациентов ПЭ была в среднем значении на 1,27 суток меньше, чем у пациентов группы ПД. При этом

различие статистически значимо ($p = 0,037$).

Общая длительность госпитализации в группе ПЭ была в среднем значении на 0,56 суток меньше, чем в группе ПД, различие не является статистически значимым ($p > 0,05$).

Данные по РСП в сроки до 1,5 лет после оперативного вмешательства представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ частоты РСП в сроки до 1,5 лет после операции

Критерий	Плеродез (n = 41)	Плеврэктомия (n = 47)	p
Частота РСП в послеоперационном периоде	10	3	χ^2 4,17; p = 0,041

Частота РСП в группе ПЭ была в 3,8 раза меньше, чем в группе ПД. При этом в течение 1 года после выполнения оперативного вмешательства рецидив в группе ПД возник у 7, а в группе ПЭ у 1 пациента (ОР = 8,0244, двухсторонний тест Фишера, $p = 0,0228$).

Полученные данные указывают на лучшие результаты торакоскопических вмешательств в группе пациентов, которым оперативное вмешательство дополнялось субтотальной ПЭ.

При оценке молекулярно-биологических показателей плазмы оперированных больных полученные результаты в группе ПЭ указывают на общее повышение всех исследуемых цитокинов, также в данной группе присутствуют особенности корреляционной взаимосвязи между содержанием VEGF и TGF- β 1, а также обратнопропорциональная взаимосвязь концентрации TGF- β 1 плазмы и бронхоальвеолярной жидкости. Результаты исследований концентраций IL-8 и ICAM-1 представлены на рисунках 1 и 2. Полученные различия были статистически значимыми ($p > 0,05$). Оценка риска рецидива спонтанного пневмоторакса (РСП), исходя из цитокиновых показателей плазмы крови относительно референсных значений, представлена на рисунке 3.

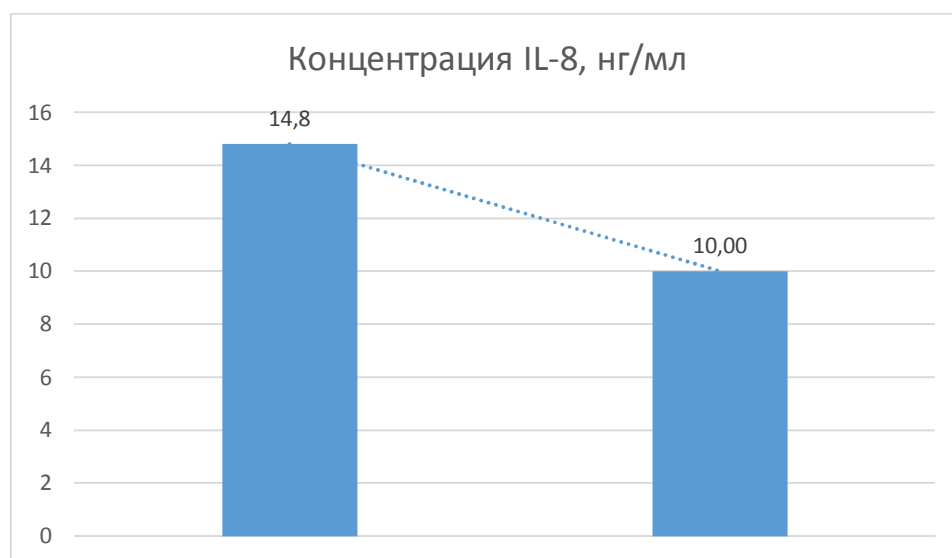


Рисунок 1 – Концентрация IL-8 в группе ПЭ против референсных значений

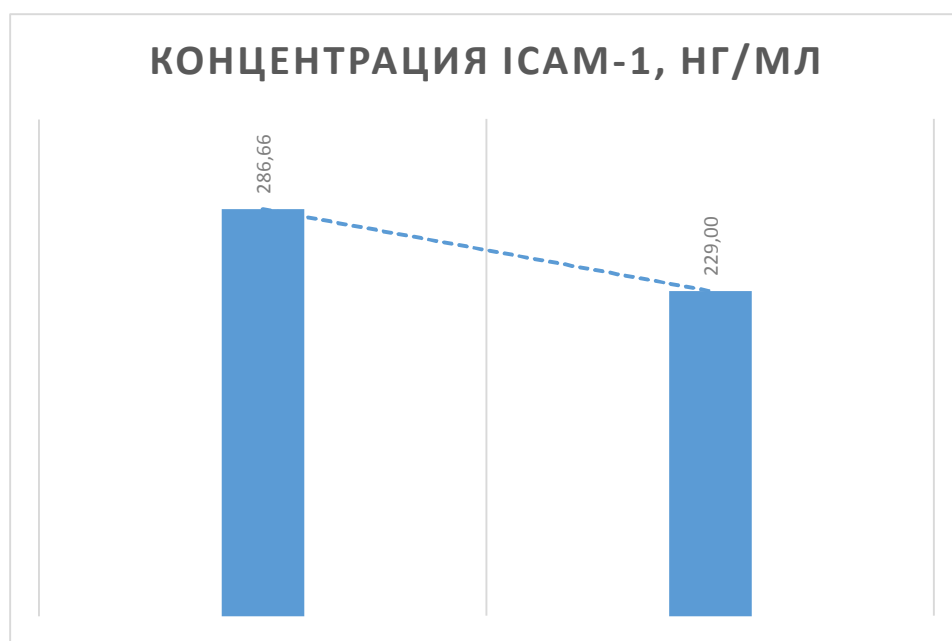
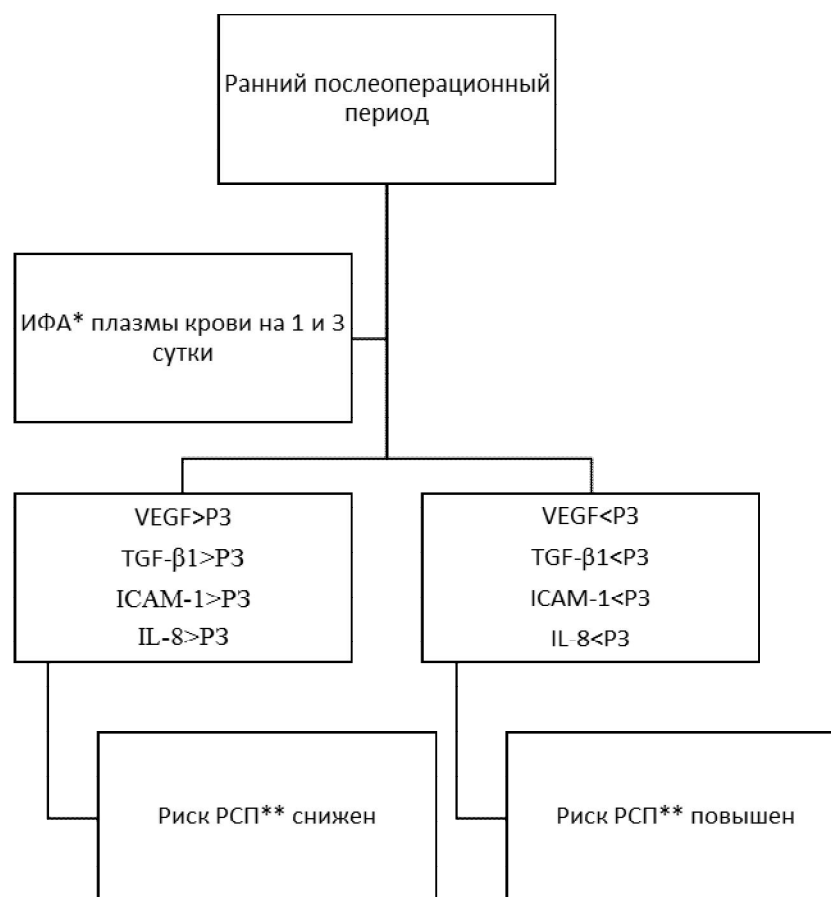


Рисунок 2 – Концентрация ICAM-1 в группе ПЭ против референсных значений



*-иммуноферментный анализ, ** РСП- рецидив спонтанного пневмоторакса

Рисунок 3 – Оценка риска РСП в отдаленном послеоперационном периоде

ВЫВОДЫ

1. Субтотальная плеврэктомия позволяет сократить срок госпитализации пациента, сроки расправления легкого и дренирования плевральной полости, уменьшает риск рецидива пневмоторакса, однако по объему кровопотери и длительности операции превосходит плевродез.

2. Профиль плазмы пациентов при плеврэктомии характеризуется более выраженным воспалительным ответом, высокой концентрацией TGF-β1 и ICAM-1, VEGF и их низкими концентрациями в бронхоальвеолярной жидкости. Группа плевродеза характеризуется менее выраженным течением воспалительного ответа и фибропролиферативной стадии.

3. Критериями оценки прогноза хирургического лечения являются концентрации плазмы крови VEGF, ICAM-1, IL-8 и концентрации плазмы и бронхоальвеолярной жидкости TGF-β1.

4. Факторами риска рецидива спонтанного пневмоторакса являются низкие показатели плазмы крови TGF- β 1 и ICAM-1, VEGF, IL-8.

5. Оптимальным способом оперативного лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной болезни легких является плевроэктомия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе вмешательства на париетальной плевре при хирургическом лечении буллезной эмфиземы легких отдавать предпочтение плевроэктомии. При помощи иглы, проведенной через троакар в плевральную полость, под плевру вводится 0,9 % раствор хлорида натрия в нескольких точках в области межреберья. После этого при помощи крючковидного электрода проводится рассечение париетальной плевры на 1 см выше диафрагмы, на 1-1,5 м ниже купола плевральной полости и на 1 см не доходя до перехода плевры на средостения спереди и сзади. При помощи зажима производится отделение париетальной плевры от грудной стенки, фрагменты плевры удаляются через троакар. После отмывания плевральной полости 0,9 % раствором хлорида натрия и выполнения гемостаза на всем протяжении плевральной полости до купола плевральной полости устанавливаются дренажные трубки (через места введения троакаров), которые фиксируются к коже.

2. Для оценки прогноза течения послеоперационного периода у пациентов с буллезной эмфиземой легких использовать показатели TGF- β 1, VEGF, IL-8, ICAM-1. Снижение концентрации TGF- β 1 плазмы крови у оперированных пациентов с одновременным повышением концентрации данного цитокина в бронхоальвеолярной жидкости на 1-е сутки может быть использовано в качестве прогностического фактора в оценке риска развития рецидива спонтанного пневмоторакса на стороне ранее выполненного хирургического лечения. Снижение концентрации VEGF, TGF- β 1, IL-8, ICAM-8 на 1-е и 3-и сутки в ранний послеоперационный период связано с риском развития рецидива спонтанного пневмоторакса на стороне выполненного хирургического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Результаты хирургического лечения рефрактерного спонтанного

пневмоторакса / Ю. В. Чикинев [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2013. – № 6. – С. 67–70.

2. Молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и спонтанного пневмоторакса / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Бюллетень СО РАМН**. – 2014. – № 5. – С. 17–21.

3. Особенности патогенеза фиброзирования при буллезной болезни легких / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2014. – № 5. – С. 36–41

4. Оценка интенсивности цитокиновых реакций фиброза у коморбидных пациентов с ХОБЛ / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2015. – № 3. – С. 95–99.

5. Использование клапанных бронхоблокации при осложнениях торакоскопических вмешательств у пациентов с буллезной эмфиземой легких / Е. А. Дробязгин [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2015. – № 4. – С. 22–27.

6. Сравнительная оценка торакоскопии и деструкции булл в сочетании с плевродезом или плеврэктомией / Ю. В. Чикинев [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // **Вестник хирургии им. И. И. Грекова**. – 2016. – Т. 175, № 2. – С. 17–20.

7. Piontkovskaya, K. Comparison of thoracoscopy and thoracotomy for bullous eruption, bullous lungs' disease / **К. Piontkovskaya**, E. Drobyazgin // Asia-Pacific Medical Students Symposium, February 2011. – Taiwan, 2011. – P. 24.

8. Торакоскопические вмешательства при буллезной болезни легких / Ю. В. Чикинев [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 22-й Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания, Москва, 23–26 октября 2012 г. : сборник тезисов. – Москва, 2012. – С. 328.

9. Видеоторакоскопия при буллезной трансформации легких / Ю. В. Чикинев [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 16-й съезд эндоскопических хирургов России : тезисы докладов. – Москва, 2013. – С. 18–19.

10. Дисфункция эндотелия в патогенезе спонтанного пневмоторакса / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // Материалы 8-й Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. – Витебск : ВГУ им. П. М. Машерова, 2014. – С. 75.

11. **Пионтковская, К. А.** Проявления нарушений внутриэндотелиальных соотношений у пациентов со спонтанным пневмотораксом / **К. А. Пионтковская**, В. И. Ищенко // 9-я Международная (13-я Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 16 мая 2014 // Вестник РГМУ. – 2014. – № 2. – С. 108.

12. VATS-вмешательства у пациентов с буллезной эмфиземой легких / Е. А. Дробязгин [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 24-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 14–17 октября 2014 г. : сборник трудов. – Москва, 2014. – С. 343.

13. Ищенко, В. И. Этиология буллезной болезни легких у жителей Новосибирска и Новосибирской области / В. И. Ищенко, **К. А. Пионтковская** // Авиценна-2014 : материалы 5-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 135-летию со дня рождения Н. И. Горизонтова. – Новосибирск, 2014. – С. 72.

14. Оценка осложнений торакоскопических вмешательств при буллезной эмфиземе легких / Е. А. Дробязгин [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 17-й съезд хирургов России : тезисы 7–9 октября 2015, г. Ростов-на-Дону // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – № 2. – С. 1119.

15. Тромбоцитарные ростовые факторы в патогенезе коморбидной патологии ХОБЛ / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 25-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва, 2015. – С. 12.

16. Клапанная бронхоблокация после торакоскопических вмешательств у пациентов с буллезной эмфиземой легких / Е. А. Дробязгин [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // 25-й Национальный конгресс по болезням органов

дыхания : сборник трудов под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва, 2015. – С. 12.

17. Эндотелиальная модель идиопатического фиброза легких при буллезной болезни легких / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии : 2-я Российская школа-конференция молодых ученых // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Том 9 (18), № 2 (1). – С. 303–304.

18. Оценка прогностической значимости биохимических маркеров ХСН у пациентов с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и бронхо-легочных систем / М. Г. Пустоветова [и др.; в т. ч. **К. А. Пионтковская**] // Противоречия современной кардиологии : спорные и нерешенные вопросы : материалы 4-й Всероссийской конференции. – Самара, 2015. – С. 127–128.

19. Pustovetova, M. PDGF-AB and PDGF-BB as critical cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbidity / M. Pustovetova, **K. Piontkovskaya** // Abstract book of 26th European Students' Conference. – Berlin, 2015. – P. 339.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ББЛ	– буллезная болезнь легких
ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии-1
IL-8	– интерлейкин-8
VEGF	– эндотелиальный сосудистый фактор роста
БТ	– буллезная трансформация
ИФА	– иммуноферментный анализ
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПД	– плевродез
ПЭ	– плеврэктомия
РЗ	– референсные значения
РСП	– рецидив спонтанного пневмоторакса
СП	– спонтанный пневмоторакс