

На правах рукописи

Антипина Лариса Геннадьевна

**ПРОФИЛАКТИКА БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОЖГОВОЙ
СТРИКТУРЫ ПИЩЕВОДА**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2009

Работа выполнена в Иркутском государственном институте усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Горбачев Владимир Ильич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Верещагин Иван Павлович

доктор медицинских наук,
профессор

Шевченко Владимир Петрович

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Федерального агентства по здравоохранения и социальному развитию

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. : 229-10-83)

Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы. Реконструктивные операции на пищеводе относят к особо травматичным хирургическим вмешательствам в полостной хирургии (Черноусов А.Ф. и соавт., 2003, 2005; Скворцов М.Б., 1990; Дроков В.В., 2000). Хирургическая травма является мощным стрессорным фактором, вызывающим перестройку функционирования всех систем организма. Несмотря на мониторинг и интенсивную медицинскую коррекцию, нарушения гомеостаза неизбежны.

Тяжелое исходное состояние больных с ожоговой стриктурой пищевода (ОСП), длительный предоперационный период, потеря массы тела до 20 - 30 %, антифизиологичное расположение органов после хирургического вмешательства инициируют стресс-реакцию и развитие послеоперационных осложнений (Черноусов А.Ф. и соавт., 2003; Абакумов М.М. и соавт., 1999; Донскова Ю.С. и соавт., 2005).

Известно, что развитие послеоперационных воспалительных осложнений зависит не только от увеличения лекарственно устойчивых форм инфекционного агента, но и от снижения адаптационных возможностей организма. Важную роль в этом играет чрезмерная по интенсивности и длительности стресс-реакция, её превращение из звена адаптации в звено патогенеза. В стресс-реакции, наряду с активацией нейроэндокринной напряженности, принимают участие такие универсальные биохимические процессы, как гипоксия, перекисное окисление липидов и иммунный статус. Именно процессы перекисного окисления липидов выступают как раннее звено патогенеза многих заболеваний (Онищенко Н.А. и соавт., 2001; Донскова Ю.С. и соавт., 2005; Степанов А.В., Цепелев В.Л., 2006; Дубовский И.В., Пасечник И.Н., 2008; Wilhelm J., 1990; Ryrfeldt A., 1993).

Большая удельная значимость бронхолегочных осложнений после операций на пищеводе предопределяют интерес к исследованию различных звеньев их этиопатогенеза, а недостаточная эффективность традиционной терапии, и

как результат увеличение сроков послеоперационного периода - к поиску оптимальных способов предотвращения последствий хирургического стресса и гипоксии, проявляющихся в виде оксидантного дисбаланса и формирования вторичного иммунодефицита (Гусев Е.И. и соавт., 1999; Онищенко Н.А. и соавт., 2001; Садчиков Д.В. и соавт., 2008; Dimofte G. et al., 2001).

Мы не обнаружили сведений о состоянии системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» и иммунной системы, а также об участии свободнорадикальных механизмов в регуляции иммунных процессов при реконструктивных операциях у больных с ожоговой стриктурой пищевода. Недостаточно изучено и влияние комплексного применения антиоксидантных препаратов и иммуномодуляторов на перекисное окисление липидов, степень иммунодефицита и развитие осложнений в послеоперационном периоде у данной группы больных.

Цель исследования. Повысить эффективность профилактики и лечения бронхообструктивных осложнений при реконструктивных операциях на пищеводе по поводу ожоговой стриктуры на основе выявления закономерностей нарушений процессов перекисного окисления липидов и иммунитета.

Задачи исследования:

1. Изучить исходное состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и иммунитета у больных с рубцовой ожоговой стриктурой пищевода.

2. Оценить влияние хирургического стресса на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и иммунитета в раннем послеоперационном периоде у больных после реконструктивных операций на пищеводе.

3. Выявить взаимосвязь между состоянием перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и клеточно-гуморальным иммунитетом.

4. Изучить сочетанное влияние комплекса из мексидола и тималина на перекисное окисление липидов, клеточный и гуморальный иммунитет у больных после операции резекции пищевода с заднемедиастинальной эзофагогас-

тропластикой целым желудком.

5. Предложить модель прогнозирования развития эндобронхита на основе полученных иммунологических данных и оксидантного статуса.

Научная новизна исследования. Впервые дана характеристика состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» у больных после резекции пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой целым желудком по поводу рубцовых ожоговых стриктур пищевода.

Проведено сопоставление параметров перекисного окисления липидов с иммунологическими показателями и выявлены их взаимоотношения у больных с ожоговой стриктурой пищевода. Установлена обратная зависимость концентрации ДК и уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов, МДА и уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов и прямая зависимость содержания ДК и уровней $CD8^+$ -клеток, МДА и уровней $CD8^+$ -клеток.

Доказано, что иммунодепрессия у больных в раннем послеоперационном периоде в сочетании с выраженными нарушениями перекисного окисления липидов способствуют развитию бронхообструктивных осложнений, а использование комбинации фармакологических средств, являющихся антиоксидантами и иммуномодуляторами, уменьшает выраженность сдвигов в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита», клеточном и гуморальном иммунитете в раннем послеоперационном периоде, снижает частоту осложнений и время пребывания в реанимации после реконструктивных операций на пищеводе. Впервые предложен способ прогнозирования осложнений после резекции пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой целым желудком.

Практическая значимость. Полученные в ходе исследования результаты позволяют улучшить результаты лечения больных с ожоговой стриктурой пищевода после резекции пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой целым желудком.

Для целенаправленной коррекции нарушений перекисного окисления липидов и иммунного статуса у больных, оперированных по поводу ожоговой

стриктуры пищевода предложено использование мексидола и тималина, оказывающих антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, что позволяет уменьшить частоту бронхолегочных осложнений и сроки пребывания больных в реанимации и стационаре.

Предложенная математическая модель, базирующаяся на выявленных показателях ДК, МДА, CD4⁺-клеток и комплекса проводимой интенсивной терапии позволяет прогнозировать вероятность развития эндобронхита у больных с ожоговой стриктурой пищевода после резекции пищевода с заднемедиастинальной эзофагогастропластикой целым желудком с чувствительностью 75 % и специфичностью 71 %.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с ожоговой стриктурой пищевода имеется исходная активация реакций перекисного каскада (увеличение диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и иммунный дисбаланс (снижение уровней CD3⁺- и CD22⁺-клеток, повышение содержания ЦИК) с дальнейшим усилением перекисного окисления липидов с истощением резервных возможностей антиоксидательной системы, усугублением иммунодепрессии (увеличение CD8⁺- и уменьшение CD4⁺- и CD22⁺-клеток) и дисгаммаглобулинемии (снижение уровня IgG и A, повышение уровня IgM) после реконструктивной операции.

2. Предложенная математическая модель позволяет прогнозировать вероятность развития эндобронхитов в раннем послеоперационном периоде с учетом используемых схем интенсивной терапии.

3. Сочетанное использование мексидола и тималина способствует увеличению антиоксидательного потенциала плазмы, нормализации показателей перекисного окисления липидов, клеточного и гуморального иммунитета, способствует снижению частоты бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде и сокращению сроков лечения.

Внедрение. Результаты исследования используются в практической работе центра анестезиологии и реанимации Иркутской Государственной областной ордена «Знак Почета» клинической больницы (главный врач канд. мед. наук

П. Е. Дудин), в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей.

Апробация. Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии (Москва, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них одна в журнале, рекомендованном ВАК РФ для публикации научных работ, отражающих основное содержание диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст диссертации изложен на 114 страницах машинописного текста, иллюстрирован 2 таблицами, 17 рисунками. Библиография включает 161 источник, из них 121 - отечественных и 40 - зарубежных авторов.

Личное участие автора в проведении исследования. Вклад автора заключался в предложении и подтверждении гипотезы исследования, в проведении литературного и патентного поиска, в сборе, обработке, анализе и статистической обработке материала, в написании статей и оформлении диссертации.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования было проведено обобщение результатов клинических наблюдений за пациентами, находившимися на лечении в отделении торакальной хирургии с ОСП на базе Иркутской областной больницы «Знак Почета» клинической больницы. Проведение исследования санкционировано решением локального этического комитета Иркутского государственного института усовершенствования врачей.

В зависимости от характера предоперационной подготовки и после-

операционного лечения, пациенты были разделены на две группы. 1-я группа (клинического сравнения) представлена 33 больными (52,4 %), которым проводилось общепринятое лечение. 2-я группа (вмешательства) была сформирована из 30 больных (47,6 %), которым наряду с традиционной терапией на этапах хирургического лечения для профилактики послеоперационных осложнений проводилась коррекция выявленных расстройств ПОЛ и ИСт посредством включения в комплекс лечения мексидола и тималина до и после операции.

Дизайн исследования. Исходя из цели исследования, произведена выборка информации у больных, отбор которой для анализа и сопоставления материала осуществлялся по следующим критериям:

а) включения:

- 1) согласие больного на проведение исследования;
- 2) диагноз - ожоговая стриктура пищевода;
- 3) объем хирургического вмешательства - тотально-субтотальная резекция пищевода из абдомино-цервикального доступа (АЦД) с одномоментной заднемедиастинальной пластикой целым желудком с анастомозом на шее;
- 4) индекс риска инфекционных осложнений по NNIS (1997) [цит. по Гельфанд Б.Р. и соавт., 2002] - два и более;
- 5) нахождение больных в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции;
- 6) все операции выполнялись одним хирургом (профессор М. Б. Скворцов).

б) исключение информации из исследования проводили в следующих клинических случаях:

- 1) отклонение от намеченного плана операции;
- 2) кровотечение в послеоперационном периоде (500 мл за первый час, 400 мл за второй час, 300 мл за третий час, всего 1000 мл к четвертому часу, 1200 мл к пятому часу);
- 3) смерть на операционном столе или в палате реанимации;
- 4) отказ больного от дальнейшего проведения исследования;

5) не выполнение протокола клинического и лабораторного обследования.

Расчет параметров эффективности предложенного метода лечения производили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе на основе изучения особенностей изменений процессов ПОЛ и иммунитета и их роли в развитии бронхообструктивного синдрома; у части больных разрабатывалась технология их коррекции, примененная на втором этапе исследования. Исследования в группах вмешательства и клинического сравнения было проспективным.

Из исследования были исключены наблюдения у двух больных, в связи с присоединившейся патологией сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт миокарда) и у трех, в связи с невыполнением протокола клинического и лабораторного обследования.

Преобладающее число больных составляли мужчины (71,4 %), а на долю лиц работоспособного возраста (17 - 60 лет) приходилось 90,5 %. Средний возраст больных в 1-й группе был в пределах 42,1, во 2-й группе - 42,9 года (рисунок 1).

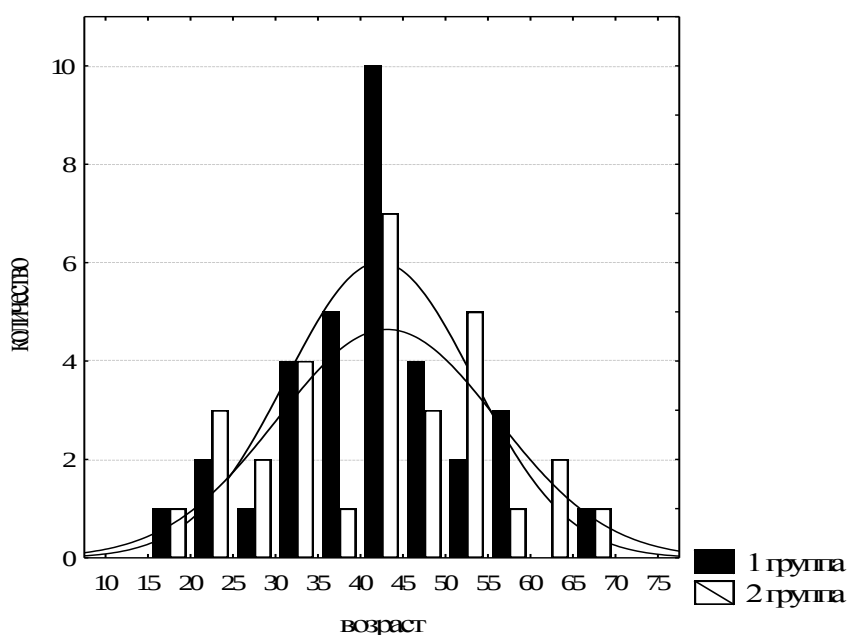


Рисунок 1 – Распределение больных по возрасту в сравниваемых группах

Возраст мужчин в 1-й группе был равен 41,6, а во 2-й - 41,8 года. Средний возраст женщин в 1-й группе составил 43,5, а во 2-й - 45,5 лет.

Таким образом, по исходным клинико-анамнестическим параметрам, возрасту, полу, а так же объему хирургического вмешательства (стандартное), больные 1-й (клинического сравнения) и 2-й групп (вмешательства) были сопоставимы.

1-я группа - 33 (52,4 %) больных - проводилось общепринятое лечение. 2-я группа - 30 (47,6 %) больных - проводилась профилактика послеоперационных осложнений и коррекция выявленных расстройств ПОЛ и ИСт: антиоксидант - мексидол 5 % р-р по 200 мг в/в 2 раза в сутки на 400,0 5 % р-ра глюкозы 5 дней до операции; иммуномодулятор - тималин по 10 мг в/м 1 раз в сутки 5 дней до операции и 7 дней после операции с первых суток. Контрольные значения были выбраны по данным анализов 25 здоровых доноров.

В 1-й и 2-й группах мониторировали показатели гомеостаза, включая продукты ПОЛ, ИС, частоту развития эндобронхита. Исследования проводили при поступлении больных, перед операцией и на 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции. Забор крови осуществляли из периферической вены, натошак, в 9 часов утра.

Определение продуктов перекисного окисления липидов. Определяли ДК по методу В. Б. Гаврилова и соавт. (1983) и МДА по методу Н. Д. Стальной и соавт. (1977); оценивали АОА по методу Г. И. Клебанова и соавт. (1988).

Иммунологические методы исследования. Подсчёт численности и относительного содержания субпопуляций CD3⁺-лимфоцитов в непрямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции, по методу З. Г. Кадагидзе и соавт. (1986); сывороточные IgA, M, G по G. Mancini. и соавт., (1965); ЦИК оценивали методом преципитации раствором полиэтиленгликоля; НСТ-тест проводили по методу В. Н. Park в модификации Ю. И. Бажоры и соавт. (1981).

Биохимические методы исследования. Содержание общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, ферментов и электролитов определяли на многофункциональном биохимическом анализаторе "Synchron CX 5"

фирмы Beckman (USA).

Статистическая обработка материала. Полученные результаты обрабатывались в соответствии с требованиями CONSORT с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0 for Windows». Применяли общепринятые методы вариационной статистики и корреляционного анализа, используемые в медико-биологических исследованиях. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова. Определение значимости различий при нормальном распределении выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, данные приводились как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами по частоте изучаемого признака использовали критерий Фишера (p_F). В качестве уровня значимости, при оценке достоверностей различий показателей групп сравнения, принимали 95 % уровень возможного. Для создания модели прогнозирования вероятности развития эндобронхита использован дискриминантный анализ. Операционные характеристики диагностического метода (чувствительность и специфичность) рассчитывали по соответствующим формулам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, тяжесть состояния больных с химическим ожогом пищевода была обусловлена не столько характером прижигающего вещества, сколько последствиями ожога, развившимися после формирования ОСП. Все больные этой категории имели различную степень истощения, зависящую от выраженности дисфагии. Развивающиеся на этом фоне гиповолемия, гипопроteinемия, дегидратация увеличивают риск любой операции и, следовательно, требуют дорогостоящей и объемной по медикаментозному содержанию предоперационной подготовки. Кроме этого, в раннем послеоперационном периоде у прооперированных больных развивается эндобронхит. Для выяснения меха-

низма развития гнойно-воспалительных осложнений и профилактики проведено данное исследование.

Результаты исследований состояния липидной пероксидации и АОА показали значительные изменения в исследуемых группах. Нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» зависели не только от хирургического лечения ОСП, но и отражали степень развития в раннем послеоперационном периоде гнойно-воспалительных осложнений. Изучение состояния СР ПОЛ показало, что у больных с ОСП имелась исходная активация реакций перекисного каскада - повышено содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных по сравнению с нормой - ДК в 2,6 раза (норма $5,0 \pm 1,5$ ммоль/л), МДА - в 2,8 раза (норма $1,4 \pm 0,06$ ммоль/л) (рисунок 2).

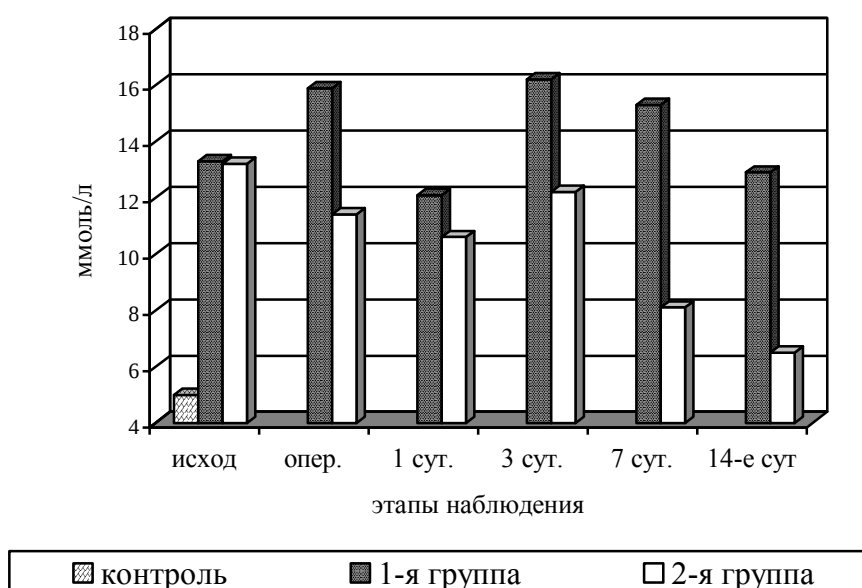


Рисунок 2 – Содержание ДК в плазме крови больных на этапах исследования

После операции отмечалось дальнейшее усиление реакций СР ПОЛ, максимальной активности они достигали у больных 1-й группы на 3-7 сутки послеоперационного периода, когда содержание ДК на 21,8 % ($p = 0,03$), а МДА на 35 % ($p = 0,64$) превышали исходные значения (рисунок 3). В эти сроки имелись клинические и лабораторные признаки нарастания интоксикации (головная боль, лейкоцитоз, повышение температуры тела и т.д.).

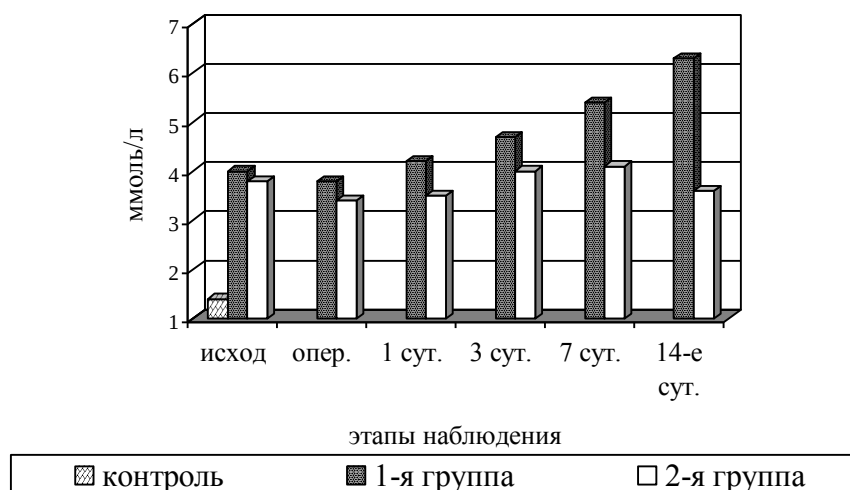


Рисунок 3 – Содержание МДА в плазме крови больных на этапах исследования

Лишь к 14-м суткам стандартного ведения послеоперационного периода концентрация ДК достигала исходного уровня, концентрация же МДА превышала контрольные значения на 57,5 % ($p = 0,88$). У больных при поступлении достоверных различий в уровне АОА по группам мы не обнаружили (норма 0,724 у.е.). Наиболее выраженные изменения АОА наблюдались в день операции и на 7-14-е сутки после операции, в моменты наибольшей активации реакций перекисного каскада.

Суммарная АОА на 20,1 % ($p < 0,001$), 14,8 % ($p < 0,05$), 20,2 % ($p < 0,001$) соответственно были ниже значений контрольной группы. В дальнейшем анализируемые показатели приобретали тенденцию к снижению, что свидетельствовало о сохраняющейся активности перекисных реакций и недостаточности антиоксидантного потенциала (рисунок 4).

Эти данные свидетельствуют о том, что резкая интенсификация ПОЛ при развитии осложнений обуславливает истощение ферментативного звена АОС. Во 2-й группе, на фоне лечения мексидолом и тималином нормализация основных параметров ПОЛ наступала уже в 1 сутки после операции, несмотря на активацию перекисных реакций до операции. К 7-14-м суткам концентрация ДК на 38,6 % ($p = 0,00$), а МДА на 7,6 % были ниже исходных значений. Эти изменения наблюдались на фоне высокого антиоксидантного потенциала, превы-

шающего начальные значения к 14-м суткам на 29,2 % ($p = 0,67$), чего мы не отмечали у больных 1-й группы.

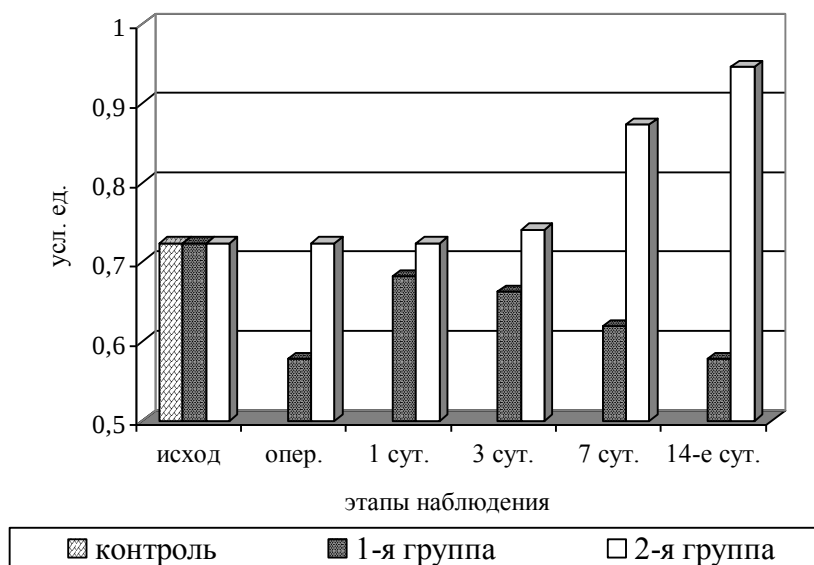


Рисунок 4 – Динамика АОА в плазме крови больных ОСП

Несмотря на активацию перекисных реакций в пред- и раннем послеоперационном периоде, нормализация показателей ПОЛ наступала во 2-й группе на 7 сутки после операции, в то время как у больных 1-й группы высокий уровень этих показателей на фоне низкой АОА плазмы сохранялся в течение 14 дней после операции. Положительная динамика ПОЛ, АОА у больных 2-й группы соответствовала по срокам клиническому, биохимическому и рентгенологическому улучшению.

Одновременно был проведен анализ особенностей ИСт у больных с ОСП. В результате установлено, что для больных с ОСП характерны преимущественно нарушения $CD3^+$ -клеточного звена иммунитета, выражавшиеся в снижении $CD4^+$ -лимфоцитов. Подобный характер нарушений может быть связан с повышением активности $CD8^+$ -клеток. При анализе полученных данных выявлено, что у больных 2-й группы в результате лечения тималином наблюдалось увеличение числа лимфоцитов в периферической крови, нормализация числа $CD3^+$ -клеток как хелперного, так и киллерного ряда и их соотношения. В 1-й группе более существенными оказались сдвиги в количестве $CD4^+$ -клеток.

Обращает на себя внимание, что фагоцитарная функция нейтрофилов, а

также уровень Ig основных классов и ЦИК существенно не изменялись в период применения тималина. При проведении клинико-иммунологических сопоставлений выявлено, что, во 2-й группе у 7 пациентов развился катарально-гнойный эндобронхит и у одного пневмония. При применении мексидола и тималина у них наблюдалось отчетливое улучшение общего состояния, быстрое уменьшение признаков воспаления, нормализация лабораторных показателей. У всех пациентов этой группы лечение закончилось клиническим выздоровлением. В 1-й группе у 18 больных развился гнойный эндобронхит и у 8 пациентов - пневмония.

Сопоставление показателей ПОЛ, АОА и ИСт указывало на наличие тесной взаимосвязи между ними. Значительное снижение количества $CD3^+$ -клеток наблюдалось нами у больных с самыми высокими показателями ПОЛ и низкими АОА. Факт уменьшения количества $CD3^+$ -клеток подтверждает наличие обратной связи между продуктами ПОЛ в плазме крови (ДК, МДА) и уровнем $CD3^+$ -клеток. Можно полагать, что продукты ПОЛ, изменяя состояние мембран иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность, определённым образом регулируют выделение факторов, влияющих на пролиферацию $CD3^+$ -клеток. Видимо, этим можно объяснить отсутствие полного восстановления количества $CD3^+$ -клеток у больных с бронхолегочными осложнениями после операции. Сопоставление уровня липидной пероксидации с уровнем $CD4^+$ - и $CD8^+$ -клеток показало, что наиболее выраженный супрессорный эффект обнаруживался у больных с высоким уровнем ПОЛ. Полученные данные свидетельствовали о выраженной реакции угнетения ИС и неспецифических механизмов защиты.

Судя по полученным данным, воспалительный процесс формируется до явных клинических проявлений, о чём свидетельствует высокий уровень ПОЛ, выраженные изменения АОА и ИСт. При этом интенсификация ПОЛ предшествует угнетению иммунитета. Выявлено, что повышение концентрации продуктов ПОЛ сопровождалось умеренным снижением содержания $CD3^+$ -, $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов на 1-7 сутки после операции. В 1-й группе рост активности

ПОЛ коррелировал с существенным изменением ИСт, который можно рассматривать как вторичное иммунодефицитное состояние. Принципиальное значение имеют прямые связи (усиление исходной липопероксидации углубляющей иммунный дисбаланс), что усугубляет тяжесть патологического процесса. Это обуславливает высокую частоту осложнений.

Применение такого подхода, по нашему мнению, позволит разграничить узловые и второстепенные факторы в патогенезе развития эндобронхита, что будет способствовать обоснованной профилактике и направленной адекватной терапии данных осложнений. С целью выяснения роли ПОЛ и АОА в генезе иммунологических нарушений нами был проведён корреляционный анализ указанных параметров у больных с реконструктивными операциями на пищеводе.

Корреляционный анализ подтвердил обратную зависимость концентрации ДК и МДА с уровнем $CD4^+$ -клеток ($r = -0,71$, $r = -0,75$ $p < 0,01$) (рисунки 5а, 5б) и прямую между этими показателями и уровнем $CD8^+$ -клеток ($r = 0,86$, $r = 0,71$ $p < 0,01$) (рисунки 6а, 6б).

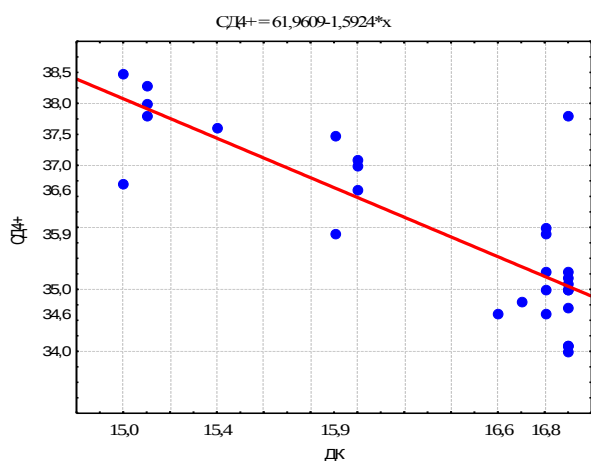


Рисунок 5а – Взаимосвязь между уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов и ДК

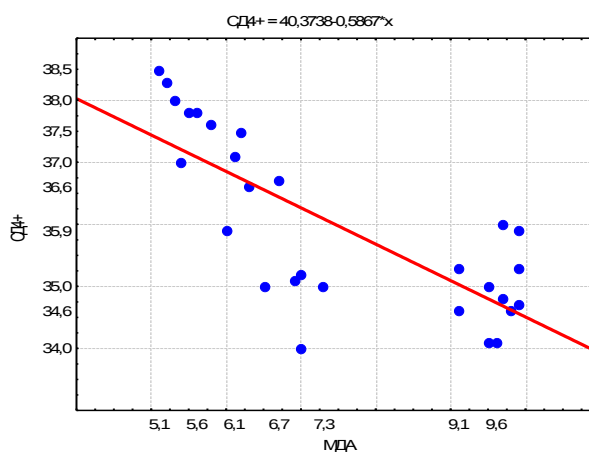


Рисунок 5б – Взаимосвязь между уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов и МДА

У больных 1-й группы в 1-7-14-е сутки после операции наблюдается достоверное повышение количества $CD8^+$ -клеток на 60,6 % - 57,3 % - 50,8 % выше значений контрольной группы соответственно. Высокий уровень продуктов ПОЛ, выраженные изменения АОА и ИСт выявляются уже в 1 сутки после операции. При этом интенсификация ПОЛ предшествует угнетению ИС. В послеопераци-

онном периоде было отмечено, что практически у каждого второго пациента 1-й группы развивается выраженный БОС.

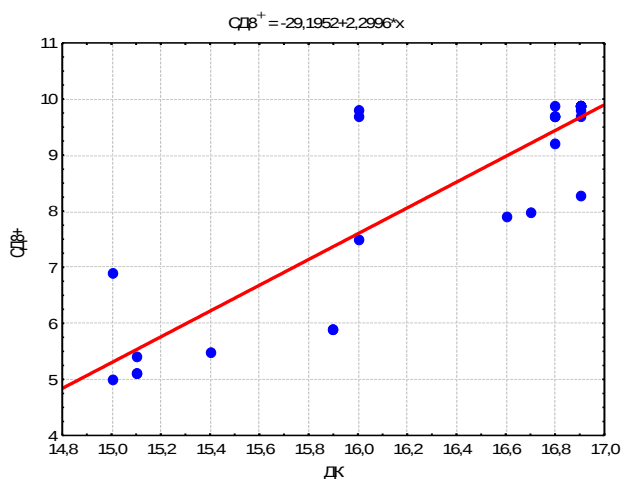


Рисунок 6а – Взаимосвязь между уровнем $CD8^+$ -лимфоцитов и ДК

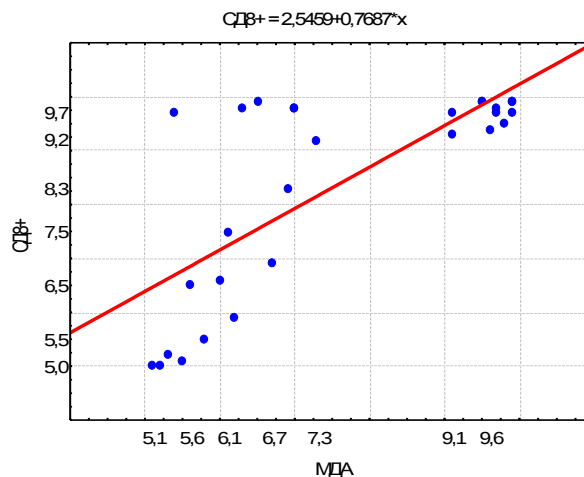


Рисунок 6б – Взаимосвязь между уровнем $CD8^+$ -лимфоцитов и МДА

Поскольку до операции БОС не было, мы считаем, что он несомненно имеет связь с операцией, которая является первопричиной в его возникновении. Применение предложенного комплекса терапии позволило достоверно уменьшить частоту развития эндобронхита у пациентов 2-й группы ($p = 0,011$).

Для прогнозирования вероятности развития эндобронхита у больных с ОСП после проведения радикального хирургического вмешательства, в зависимости от тактики проводимого лечения, нами был проведен дискриминантный анализ с учетом статистически значимых показателей ИСт и продуктов ПОЛ ($CD4^+$ -лимфоцитов, ДК, МДА).

Нами были выявлены факторы риска и установлены градации и их числовые значения, после чего определены прогностические коэффициенты F_1 и F_2 по формулам:

$$F_1 = -1,75 + 1,13 \times a_1 + 1,45 \times a_2 + 0,52 \times a_3 - 1,25 \times a_4,$$

$$F_2 = -1,36 - 0,98 \times a_1 - 1,26 \times a_2 - 0,45 \times a_3 + 1,08 \times a_4,$$

где $a_{1...4}$ - градации и числовые значения риска, где: a_1 - показатель ДК обследуемого больного, ммоль/л; a_2 - показатель МДА обследуемого больного, ммоль/л; a_3 - показатель $CD4^+$ -клеток обследуемого больного, %; a_4 - проводимая интенсивная терапия: присваивают 1 при лечении стандартной терапией,

при усилении терапии антиоксидантом и иммуномодулятором - 2.

Для использования предлагаемого способа установлено, что при F_1 больше F_2 прогнозируется низкая вероятность развития эндобронхита после радикального оперативного вмешательства по поводу ОСП, а при F_1 меньше F_2 - высокая вероятность развития эндобронхита.

“Золотым стандартом” для проверки работоспособности рассчитанных прогностических формул явилось наличие эндобронхита, диагностированного при эндоскопическом исследовании. Чувствительность предлагаемого метода (доля пациентов с осложнениями, которые точно идентифицированы тестом) составила 0,75 (75 %), а специфичность (доля пациентов без осложнения, которые точно идентифицированы тестом) равнялась 0,71 (71 %). Прогностическая ценность положительного результата 74,5 %, а прогностическая ценность отрицательного результата 71,6 %.

В послеоперационном периоде было отмечено, что практически у каждого второго пациента 1-й группы развивается выраженный бронхообструктивный синдром. При обследовании в период предоперационной подготовки жалоб со стороны дыхательной системы больные не предъявляли. Всем больным сразу же после операции с диагностической и лечебной целью выполняли фибробронхоскопию. Дополнительными показаниями к бронхоскопии считали: обструкцию бронхиального дерева, выраженную бронхорею, дыхательную недостаточность. У больных обеих групп, в первые-вторые сутки отмечен диффузный эндобронхит I - II степени. При этом выявлено, что у пяти больных 1-й группы проявления эндобронхита прогрессировали в течение одного дня. У семи больных после отмеченного в первый день эндобронхита I степени на следующий день выявлены изменения характерные для II степени, а у пяти больных после II степени эндобронхита отмечены проявления III степени. Во 2-й группе у шести больных отмечен диффузный эндобронхит I степени и у одного больного выявлены изменения характерные для II степени эндобронхита (рисунки 7а, 7б).

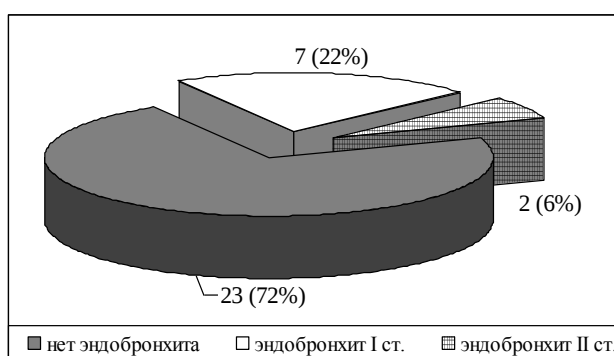


Рисунок 7а – Частота развития эндобронхита в 1-й группе после операции

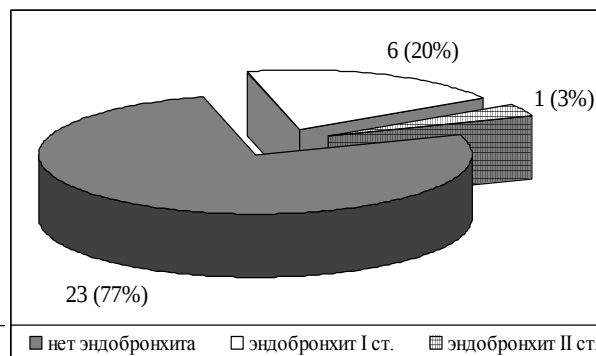


Рисунок 7б – Частота развития эндобронхита во 2-й группе после операции

Применение предложенного комплекса терапии позволило достоверно уменьшить частоту развития эндобронхита у пациентов 2-й группы ($p_F = 0,011$). Анализ результатов лечения показал, что у больных, получавших комплексную терапию с применением мексидола и тималина - улучшение общего состояния, нормализация показателей крови, прекращение кашля, слизисто-гнойной мокроты происходили раньше, чем у пациентов получавших традиционную терапию.

Продолжительность лечения больных в реанимационном отделении составила $6,7 \pm 5,17$ в 1-й группе и $4,4 \pm 1,64$ дней во 2-й ($p = 0,02$). После чего пациенты переводились в общее отделение под наблюдение лечащих врачей.

Сокращались сроки пребывания их в стационаре с $21 \pm 2,91$ в 1-й, до $18 \pm 3,83$ суток во 2-й группе ($p = 0,04$). Во 2-й группе гладкое послеоперационное течение отмечено у девятнадцати из 30 больных, в то время как в 1-й группе лишь у пяти из 33 больных ($p_F = 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Исходное состояние больных с ожоговой стриктурой пищевода характеризуется повышенным содержанием как первичных - диеновых конъюгатов, так и вторичных - малонового диальдегида - продуктов перекисного окисления ли-

пидов при нормальных значениях показателей антиоксидантной защиты.

2. При традиционных резекциях пищевода из абдомино-цервикального доступа происходит дальнейшая активация процессов перекисного окисления липидов с истощением резервных возможностей антиокислительной активности плазмы крови и угнетением иммунитета, что связано с хирургическим стрессом, обусловленным травматичным оперативным вмешательством.

3. Установлена обратная зависимость содержания ДК и уровней $CD4^+$ -лимфоцитов ($r = -0,71$, $p < 0,01$) ($CD4^+ = 61,96 - 1,59DK$), МДА и уровней $CD4^+$ -лимфоцитов ($CD4^+ = 40,37 - 0,59MDA$) и прямая зависимость содержания ДК и уровней $CD8^+$ -клеток ($r = 0,86$, $p < 0,01$) ($CD8^+ = -29,19 + 2,3DK$), МДА и уровней $CD8^+$ -клеток ($r = 0,71$, $p < 0,01$) ($CD8^+ = 2,5459 + 0,77MDA$).

4. Применение корригирующей терапии, включающей комплекс из мексидола и тималина обеспечивает ингибирование перекисного окисления липидов и уменьшение послеоперационной иммуносупрессии, что приводит к снижению развития количества и степени эндобронхитов и уменьшению пребывания больных в палате реанимации.

5. Прогнозирование развития эндобронхита возможно по формулам:

$$F_1 = -1,75 + 1,13 \times a_1 + 1,45 \times a_2 + 0,52 \times a_3 - 1,25 \times a_4,$$

$$F_2 = -1,36 - 0,98 \times a_1 - 1,26 \times a_2 - 0,45 \times a_3 + 1,08 \times a_4,$$

где: a_1 - показатель ДК обследуемого больного, ммоль/л; a_2 - показатель МДА больного, ммоль/л; a_3 - показатель уровня $CD4^+$ -клеток больного, a_4 - проводимая интенсивная терапия: при этом присваивают 1 при лечении стандартной терапией, при терапии усиленной комплексом антиоксиданта и иммуномодулятора - 2. Диагностическая чувствительность расчетного метода составила - 75 %, а специфичность - 71 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В стандартную схему клинического обследования целесообразно включать исследования системы «перекисное окисление липидов-антиокислительная защита» и иммунитета, оптимальными сроками для определения являются не-

деля до операции и первые, третьи и седьмые сутки после операции.

2. Для профилактики послеоперационной иммуносупрессии и повышения антиоксидантной активности в комплекс интенсивной терапии больных с резекцией пищевода целесообразно назначение тималина по 10 мг внутримышечно один раз в день и 5 % раствора мексидола по 200 мг внутривенно два раза в день ежедневно в течение 5 дней до операции и недели после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антипина, Л.Г. Состояние перекисного окисления липидов и иммунный статус у больных с послеожоговой стриктурой пищевода /Л.Г. Антипина, Е.В. Сосина //Сиб. мед. журнал. - Иркутск, 2007. - № 4. - С. 51–54 (стр. 4, авторский вклад 2 стр.).

2. Антипина, Л.Г. Влияние показателей липопероксидации на иммунный статус больных с реконструктивными операциями на пищеводе /Л.Г. Антипина, Е.В. Сосина //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2008. - С. 33–34 (стр. 2, авторский вклад 1 стр.).

3. Антипина, Л.Г. Мониторинг иммунного статуса у больных с послеожоговой стриктурой пищевода на этапах хирургической коррекции //Современные достижения и будущее анест.-реан. в РФ : сб. тез. Всерос. конгресс анест.-реан. и гл. спец. – М., 2007. – С. 81 (стр. 1, авторский вклад 1 стр.).

4. Антипина, Л.Г. Оксидантно-антиоксидантный статус больных с послеожоговой стриктурой пищевода //Современные достижения и будущее анест.-реан. в РФ : сб. тез. Всерос. конгресс анест.-реан. и гл. спец. – М., 2007. – С. 192 (стр. 1, авторский вклад 1 стр.).

5. Антипина, Л.Г. Модель прогнозирования эндобронхита в послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу послеожоговой стриктуры пищевода //Акт. проблемы клин. и экспер. медицины : сб. тез. Всерос. научно-практ. конф. посв. 55-летию ЧГМА. – Чита, 2008. – С. 296 (стр. 1, авторский вклад 1 стр.).

6. Антипина, Л.Г. Взаимосвязь уровня липопероксидазного статуса с

хелперной активностью лимфоцитов у больных, оперированных по поводу послеожоговой стриктуры пищевода //Акт. проблемы клин. и экспер. медицины : сб. тез. Всерос. научно-практ. конф. посв. 55-летию ЧГМА. – Чита, 2008. – С. 165–166 (стр. 2, авторский вклад 2 стр.).

7. Антипина, Л.Г. Способ прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных после реконструктивных операций на пищеводе /Л.Г. Антипина //Совр. аспекты анест. и интенс. терапии : сб. мат. VI межрег. научно-практ. конф. – Новосибирск, 2009. – С. 11–13 (стр. 3, авторский вклад 3 стр.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	антиоксидантная активность
АОС	антиокислительная система
АЦД	абдоминоцервикальный доступ
БОС	бронхообструктивный синдром
ДК	диеновые конъюгаты
ИС	иммунная система
ИСт	иммунный статус
МДА	малоновый диальдегид
НСТ-тест	нитросиний тетразолий
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОЛ-АОЗ	перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита
ОСП	ожоговая стриктура пищевода
IgA, M, G	иммуноглобулины A, M, G
CD-клетки	cluster differentiation (кластер дифференцировки)
CD3 ⁺ -кл.	Т-лимфоциты
CD4 ⁺ -кл.	Т-хелперы
CD8 ⁺ -кл.	Т-киллеры
CD22 ⁺ -кл.	В-лимфоциты