На правах рукописи

МАТВЕЕВ Илья Игоревич

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ТОРАКАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

14.00.27 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

003065474

Тверь – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Тверской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Г.Г.Матякин

Научный консультант:

доктор медицинских наук, С.Б.Марасанов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Е.И. Брехов заведующий кафедрой хирургии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента *Российской Федерации.*

доктор медицинских наук, профессор А.Д. Никольский профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и андрологии ГОУ ВПО Тверской Государственной медицинской академии.

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск.

Защита диссертации состоится «9» X 2007 года в 12 часов на заседании диссертационного учёного совета (К 208.099.01) при Тверской государственной медицинской академии по адресу 170642, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться *в библиотеке* ГОУ ВПО Тверской государственной медицинской академии и на сайте академии:

http:\\www.tsma.tver.ru

Автореферат разослан «5» числа «IX» месяца «2007» года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент В.В. Мурга

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики и лечения злокачественных новообразований, повсеместно продолжается рост заболеваемости и смертности то рака (Чиссов В И с соавт , 1998,Чиссов В И с соавт , 2002)

Злокачественные новообразования трансформируют личность и меняют ее адаптивные возможности Кроме того, есть данные о роли нервной системы в развитии самих опухолей

Появились работы, освещающие вопросы онкопсихоиммунологии взаимосвязь иммунологических механизмов с функциональной активностью нервной системы, влияние этих факторов на течение ближайшего послеоперационного периода Марасанов С Б , 1999,2000, Марасанов С Б , Виноградова Р Н , 2003, Hashiro M ,Okumura M , 1998)

Важным природным фактором риска для здоровья человека являются геомагнитные возмущения (Чижевский А Л 1915, 1928, 1976, Mikhailova G A , 2001) Наиболее чувствительными к изменениям геомагнитной активности являются нейродинамические процессы, а также состояние иммунной системы (Агаджанян Н А , Макарова И И , 2001, Nelson G A , 2003)

Цель исследования

Определить возможности фармакологической коррекции психоэмоциональной дезадаптации и состояния иммунитета торакальных хирургических (онкологических) больных с тем, чтобы положительно повлиять на прогноз в ближайшем послеоперационном периоде, в том числе, у пациентов, прооперированных в дни магнитных бурь

Задачи исследования

В настоящем исследовании наряду с изучением клинико-функциональных и лабораторных данных, полученных у больных злокачественными новообразованиями бронхолегочной системы, были поставлены задачи

1 Уточнить синдромологию психоэмоциональных расстройств у торакальных хирургических (онкологических) больных

2 Определить степень корреляции изменений психоэмоциональной сферы больных с некоторыми показателями состояния иммунитета в предоперационном периоде

3 Изучить влияние солнечной активности на количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде у больных, прооперированных в дни магнитных бурь

4 Изучить влияние фармакологической коррекции психоэмоционального статуса и состояния иммунитета на исход операции и прогноз в ближайшем послеоперационном периоде

Научная новизна исследования:

1 Изучены фармакологические способы рациональной коррекции психоэмоционального статуса и иммунитета торакальных хирургических (онкологических) больных

2 Впервые изучено влияние солнечной активности на количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде

3 Впервые показано, что применение анксиолитика реланиума и антидепрессанта амитриптилина в предоперационном периоде не только оптимизирует психоэмоциональный статус и состояние иммунитета, но и улучшает течение ближайшего послеоперационного периода

4 Установлено, что иммуностимулятор тималин положительно влияет на состояние иммунитета, но не уменьшает количество послеоперационных осложнений у пациентов, прооперированных в дни магнитных бурь

Практическая ценность

Проведенными исследованиями доказано отрицательное влияние повышения солнечной активности в день операции на течение ближайшего послеоперационнго перида торакальных хирургических больных

Установлена корреляция психоэмоциональной сферы и состояния иммунитета онкологических больных, позволяющая говорить о психоиммунологическом статусе

Результаты исследования позволяют рекомендовать в контексте предоперационной подготовки коррекцию психоэмоционального статуса, способствующую оптимизации прогноза в ближайшем послеоперационном периоде

Внедрение в практику

Разработанные методы системного подхода к оценке и коррекции психоиммунологического статуса больных злокачественными новообразованиями бронхолегочной системы используются в торакальном отделении Областного онкологического диспансера г Твери

Публикации

Основные положения диссертации отражены в 13 опубликованных работах Сделаны 3 рационализаторские предложения

Апробации работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании Тверского отделения Всероссийского научно-медицинского общества хирургов (16 04 06) и на расширенном заседании кафедры общей хирургии Тверской медицинской академии (13 12 06)

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 182 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, описание методов обследования и лекарственных препаратов, использованных в лечении, клиническую характеристику больных, три главы собственных наблюдений, заключение, выводы, библиографический указатель В тексте имеется 27 таблиц и 9 рисунков Список литературы занимает 35 страниц и содержит 368 работ отечественных (178) и иностранных (190) авторов

Материалы и методы исследования

В работе изложены данные клинических наблюдений и специальных исследований 177 человек Из них у 115 был выявлен рак легкого (все мужчины), у 16 (12 мужчин и 4 женщины) – хронические неспецифические заболевания легких (контрольная группа), 46 человек – здоровые доноры

Распределение больных по возрасту 31-40 лет – 2 человека, 41-50 лет – 18, 51-60 лет – 51, 61-70 лет – 39, старше 70 лет – 5 человек Среди обследованных нами больных у 60 (52,2%) выявлен центральный рак легкого, у 55 (47,8%) – периферический I-ая стадия рака легкого была выявлена у 17 человек, II – у 14, III – у 78, IV – у 6 человек Среди наблюдаемых нами пациентов плоскоклеточный рак был у 88 (76,5%) человек, мелкоклеточный – у 10 (8,7%), аденокарцинома – у 14 (12,2%), карциноидная опухоль – у 2 (1,7%), недифференцированный рак - у 1 (0,9%) больного

Из обследованных нами больных у 18 (15,6%) не было признаков дыхательной недостаточности, у 2 (1,8%) – дыхательная недостаточность 1-й степени, у 95 (82,6%) – дыхательная недостаточность 2-й степени по Дембо Лиц, имеющих дыхательную недостаточность 3-й степени, среди обследуемых больных не было

Из числа наблюдаемых нами больных 39 пациентам (33,9%) произведена операция пульмонэктомия, 26 (22,6%) – лобэктомия

В 36 случаях (31,3%) вынуждены ограничиться торакотомией с биопсией опухоли, так как был выявлен нерезектабельный рак У 14 больных (12,2%) выполнена атипичная резекция легкого

57 больных прооперированы в дни магнитных бурь, 58 – в «спокойные» дни Сведения об уровне геомагнитной активности любезно предоставлены профессором И И Макаровой по данным лаборатории магнитосферно-ионосферных связей Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн РАН

Методы психологического тестирования

1 В качестве основного метода психологического тестирования больных был избран сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), который представляет собой реализацию типологического подхода к изучению личности (Зайцев В П ,1981)

2 Уровень тревожности обследуемых верифицировался также с помощью шкалы тревоги Тейлора и Саррассона в модификации Н Имидадзе (Наракидзе В Г ,1975)

3 Для того чтобы установить связь между психогениями преморбидных 3 лет и онкологическими заболеваниями использовалась шкала стресса Холмса-Рахе (Лихтерман Л Б , 1985)

4 Особенности личности больного, его позиция по отношению к своему заболеванию и лечению, а также к врачам и другому медицинскому персоналу становятся существенно важными факторами успешности его реабилитации Использованная нами методика «Тип отношения к болезни» построена как опросник (Вассерман Л И с соавт ,1990)и позволяет получить информацию о широком спектре отношений личности, связанных с болезнью Полученные с помощью опросника результаты рассматриваются в контексте других экспериментально-психологических методик

Методы изучения состояния иммунитета больных

1 В целях выявления сенсибилизации и ее выраженности у обследованных больных нами использована реакция спонтанной дегрануляции базофилов крови (Тимашева Е Д , Ковязина А И , 1969)

2 Количественная оценка иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови, необходимая при подозрении на наличие первичного или вторичного иммунодефицита, а также для слежения за течением заболеваний (MacKay I , Ritts R E , 1981), проводилась методом радиальной иммунодиффузии в агаре (Manchini G с соавт , 1965)

3 При оценке клеточного иммунитета, полезной для исследования вторичных иммунодефицитов и для контроля за применением иммуностимулирующей терапии (MacKay I , Ritts R E , 1981), мы пользовались тестом спонтанного розеткообразования (Рамджутун Гита,1981)

4 Фосфоинозитиды, участвуя в физиологической жизни нервной клетки и одновременно отражая состояние иммунитета, являются свидетелями процессов, происходящих в этих тесно связанных и взаимозависимых системах (Дворкин В Я , Четвериков Д А , 1974, Слюсарь Н Н , Марасанов С Б, 1997, Марасанов С Б , 2000) Выделение фосфоионозитидов в цельной крови осуществлялось с помощью усовершенствованного метода проточной горизонтальной хроматографии (Слюсарь Н Н , 1992)

5 Простагландины Е и простагландины $F_{2\alpha}$ выявляли радиоиммунологическим методом (Некрасова А А , Левицкая Ю В , Панфилов В В ,1977) с применением набора “Clinical Assays”, USA – для простогландинов Е и набора реагентов Institute of Isotops, Hungary – для простагландинов $F_{2\alpha}$

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики (Монцевичюте-Эрингене Е В , 1964)

Результаты исследования

Все больные раком легкого (115 человек) были разделены на четыре сопоставимые по стадии, характеру, (объему) оперативного вмешательства и гистологическому варианту опухоли группы, из которых одна получала реланиум 0,005 г три раза в день, другая – амитриптилин 0,0125 г 2 раза в день, третья – тималин 0,005 г в день внутримышечно, четвертая – только симптоматическую (базисную) терапию Иммунологическое обследование больных и изучение их психоэмоционального статуса проводили до и через 7 дней после начала лечения вышеупомянутыми препаратами Аналогичное обследование проводилось у больных контрольной группы (16 человек), страдавших в основном хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) и получавших общепринятую (базисную) терапию Соответствующие иммуноаллергические показатели были изучены также у 46 здоровых доноров Исследования показали, что в предоперационном периоде клинические проявления психоэмоциональных расстройств у больных раком легкого обычно выражались в виде тревожно-фобического синдрома с признаками аутизма и депрессии Уровень тревожности по шкале Тейлора и Сарассона был средним с тенденцией к высокому (16,25±2,9 балла)

Изучение преморбидных факторов, которые могли бы оказать влияние, как на развитие соматического заболевания, так и на формирование психоэмоциональных расстройств, проводилось с помощью шкалы стрессов Холмса-Рахе Следует отметить указания больных на определенное сгущение психотравмирующих ситуаций в течение 3 лет, предшествующих заболеванию (237,4±28,3 балла) Известно, что в случаях развития тяжелых заболеваний сумма баллов преморбидных стрессов у 80% больных составляет 150-300 (Лихтерман Д Б , 1985)

Перечисленные личностные и медико-социальные факторы не могли не оказать определенное влияние на формирование отношения к болезни (Вассерман Л И с соавт , 1990) Лишь у 54% больных раком легкого был адаптивный тип отношения к болезни У остальных пациентов наблюдался деза-

даптивный тип У больных контрольной группы (ХНЗЛ) адаптивный тип отношения к болезни наблюдался еще реже (43,2%), чем у больных раком легкого

Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо обращать пристальное внимание на психоэмоциональное состояние больных раком легкого, особенно в предоперационном периоде, проводить целенаправленные психокоррегирующие мероприятия

Изучение иммунологической реактивности больных раком легкого позволило выявить изменение ряда показателей (Таблица 1)

Таблица 1

Исходные показатели иммунологической реактивности у больных раком легкого, отобранных для лечения различными методами

Вид планируемой терапии	Спонтанная дегрануляция базофилов (из 20 к-к)	Иммуноглобулины в г/л			Т-лимфоциты (абс в 1 мкл крови)	В-лимфоциты (абс в 1 мкл крови)
		G	A	M		
Базисная n=60	5,0±0,18*	11,3±0,98*	3,28±0,2 P<0,05	1,76±0,17* P<0,05	1334,5± 326,2	200,3± 58,9*
Базисная с реланиумом n=24	5,2±0,33*	14,7±4,5	2,5±0,5	1,6±1,3	454± 161,8*	111,8± 57,3*
Базисная с амитриптилином n=20	5,5±0,16*	18,4±2,24	3,4±0,42 P<0,05	1,85±0,29* P<0,05	1474,6± 148,04 P<0,05	169,3± 32,75*
Базисная с тималином n=11	5,3±0,18*	17,5±3,3	3,25±0,8	1,3±0,54	1143± 156,2	117,7± 30,4*
Контроль, (базисная) n=16	5,6±0,33*	13,3±2,8	2,34±0,33	1,04±0,2	927,7± 202,5	127,3± 31,9*
Здоровые доноры n=46	2,4±0,1	15,6±1,17	2,68±0,55	1,29±0,13	1351,5± 135,1	546,2± 78

Примечание Р – статистическая достоверность различия с контролем

** – статистическая достоверность различия со здоровыми донорами*

Уровень спонтанной дегрануляции базофилов (5,25±0,21) более чем вдвое превышал частоту этого клеточного феномена у здоровых лиц (2,4+-0,1, $p<0,05$) Усиленная дегрануляция базофилов свидетельствует о наличии аллергической альтерации и создает условия для осуществления паранеопластических аллергических реакций в организме

Определение содержания иммуноглобулинов крови у больных раком легкого показало разнонаправленные изменения уровня IgG, мало отличающиеся от показателей здоровых доноров или больных контрольной группы Лишь в одной из групп наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение уровня IgG по сравнению со здоровыми донорами Наблюдалась тенденция к повышению содержания IgA в сравнении со здоровыми Наконец, выявлено значительное повышение уровня IgM, причем в двух группах наблюдения из четырех различие с показателями здоровых доноров и больных из группы "контроль" было статистически достоверным ($p<0,05$)

При изучении показателей клеточного иммунитета нами выявлена тенденция к снижению абсолютного содержания Т-лимфоцитов крови у больных раком легкого В одной из групп наблюдения различие с показателями здоровых доноров было достоверным Количество В-лимфоцитов крови у обследованных нами больных во всех группах наблюдения было достоверно ниже, чем у здоровых доноров

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить у больных раком легкого в период предоперационной подготовки достоверное снижение уровня В-лимфоцитов в сочетании с тенденцией к снижению IgG и усиление дегрануляции базофилов, что свидетельствует о недостаточности гуморального иммунного ответа и одновременно – об опасности аллергизации При этом повышенное содержание IgM указывает на относительно благоприятный прогноз онкологического процесса Полученные результаты подсказывают целесообразность включения в комплексную терапию данного заболевания иммуномодулирующих средств

Анализ исходного уровня фосфолипидов и простагландинов (таблица 2) показал, что содержание фосфатидилинозитов и простагландинов Е было достоверно ниже, а содержание фосфатидилинозит-3-фосфатов имело отчетливую тенденцию к повышению по сравнению со здоровыми донорами

Таблица 2

Исходные показатели уровня фосфолипидов и простагландинов крови у больных раком легкого, отобранных для лечения различными методами

Вид планируемой терапии	Фосфатидилинозиты крови (нмоль Р на 1 мг белка)	Фосфатидилинозит-3-фосфаты крови (нмоль Р на 1 мг белка)	Простагландины Е крови (пг/мл крови)	Простагландины $F_{2\ альфа}$ крови (пг/мл крови)
Базисная n=60	2,9±0,64*	0,18±0,007	1296,5±25,8*	1559±66,7* P<0,05
Базисная с реланиумом n=24	3,9±0,2*	0,21±0,8	1346,7±26,4*	1605,3±52,6* P<0,05
Контроль (базисная терапия) n=16	3,9±0,1*	0,17±0,017	1376,5±58,5*	1768,8±41,5*
Здоровые доноры n=46	7,3±0,2	0,15±0,1	1530±47	690±27

Примечание Р – статистическая достоверность различия с контролем

** – статистическая достоверность различия со здоровыми донорами*

Уровень простагландинов $F_{2\alpha}$ был достоверно выше, чем у здоровых Следует отметить, что у пульмонологических больных, не имеющих онкопатологии (контроль), наблюдались аналогичные тенденции У больных раком легкого уровень простагландинов $F_{2\alpha}$, был достоверно ниже, чем в контроле Полученные данные, по-видимому, объясняются подавлением интенсивности обмена фосфатидилинозитов при состояниях, сопровождающихся сни-

жением функциональной активности нервной ткани, например, при депрессии (Дворкин В Я , Четвериков Д А , 1970) Кроме того, высказано предположение, что снижение содержания фосфатидилинозитов и простагландинов Е в тканях организма связано с подавлением иммунной системы (Слюсарь Н Н , 1992), а увеличение уровня фосфатидилинозитов крови способствует активации Т- и В-лимфоцитов (Слюсарь Н Н , Марасанов С Б , 1997) Полученные нами данные можно объяснить тесной корреляцией между нервно-психической сферой больных раком легкого и состоянием иммунитета (Марасанов С Б , 2000, Марасанов С Б , Виноградова Р Н , 2003, Sali A , 1977) Исходя из этого, мы сделали вывод, что использование в процессе предоперационной подготовки психофармакотерапии и (или) иммуномодулирующих препаратов окажет положительное воздействие как на психоэмоциональное состояние, так и на иммунитет онкологических больных

Сравнительный анализ динамики психоэмоционального статуса больных раком легкого на фоне применения различных лечебных схем показал следующее По данным сокращенного многофакторного опросника для исследования личности СМОЛ (таблица 3) на больных раком легкого наиболее выраженное положительное влияние оказывали психотропные препараты реланиум или амитриптилин Клинически это выразилось в регрессии симптомов тревожно-депрессивного синдрома К 7-му дню лечения наиболее высокий уровень по шкале К отмечался у больных, получавших амитриптилин, причем этот показатель был достоверно выше, чем в группе “реланиум” Умеренное повышение профиля по шкале К может означать некоторое улучшение микросоциальной адаптации При лечении реланиумом к 7-му дню уровень 2-ой шкалы был достоверно выше, чем при лечении амитриптилином Умеренное повышение на 2-ой шкале свидетельствует в большей степени о тревоге, чем о депрессии, и исчезает постепенно, однако, может и сохраняться, если тревога устраняется при одновременном нарастании депрессии Исчезновение тревоги в сочетании с нарастанием депрессии может быть вызвано и применением реланиума

Таблица 3

Сравнительная динамика усредненного профиля СМОЛ у больных раком легкого на фоне лечения различными методами

Вид терапии	Дни наблюдения	Шкалы СМОЛ (в Т-баллах)										
		L	F	K	1	2	3	4	6	7	8	9
Базисная n=20	1-й	55,4 ±2,7	46,2 ±1,8	52,3 ±2,0	52,8 ±1,8	44,0 ±1,9	46,9 ±1,9	43,9 ±2,1	47,9 ±2,6	46,0 ±2,8	45,0 ±2,3	47,4 ±2,8
	7-й	58,0 ±8,25	54,5 ±6,25	49,5 ±6,6	54,5 ±3,1	49,25 ±6,3	54,5±2,7 P_1<0,05	50,7 ±5,9	50,5 ±7,15	49,75 ±3,7	49,75 ±3,9	63 ±11,1
Базисная с реланиумом n=20	1-й	53,1 ±2,1	47,1 ±1,7	47,3±1,4 P_2<0,05	54,2 ±1,6	51,2±2,3 P_2<0,05	47,7 ±2,1	43,3 ±1,8	50,1 ±2,6	44,9 ±1,9	43,4 ±2,1	51,2 ±3,6
	7-й	51,6 ±3,1	48,2 ±2,0	45,9 ±2,7	53,9 ±2,7	52,3±1,7 P_3<0,05	50,0±1,8 P_3<0,05	44,7 ±3,7	43,5 ±3,1	42,0 ±2,4	42,1 ±2,3	52±3,4 P_3<0,05
Базисная с амитриптилином n=14	1-й	61,1 ±2,9	45,6 ±1,9	56,8 ±2,4	55,5 ±2,9	46,2 ±1,8	48,3 ±2,3	49,5±1,4 P_2<0,05	47,6 ±1,3	49,1 ±2,1	47,8 ±2,0	43,2 ±2,1
	7-й	58,5 ±3,4	44,8 ±1,7	56,1±3,0 P_3<0,05	50,0 ±1,4	43,2 ±2,5	43,6±1,5 P_2<0,05 P_3<0,05	43,2 ±2,9	39,8 ±2,7	43,6 ±3,5	42,0 ±3,2	42,7 ±2,7
Базисная с тималином n=8	1-й	53,3 ±3,9	46,9 ±2,3	53,3 ±2,9	57,7 ±4,8	53,4±2,6 P_2<0,05	52,7 ±2,4	54,0±1,5 P_2<0,05	50,4 ±2,6	53,9 ±3,7	54,6±2,4 P_2<0,05	44,7 ±2,1
	7-й	52,6 ±5,9	43,4 ±1,8	51,8 ±3,8	51,8 ±4,1	48,4 ±3,6	45,0±3,4 P_2<0,05	48,2 ±3,0	44,2 ±5,6	50,0 ±4,6	48,6 ±3,1	46,4 ±5,9

Примечание P_1 – достоверность различия с 1-м днем наблюдения, P_2 – с показателями группы "базисная терапия", P_3 – реланиум – амитриптилин

Наиболее низкие баллы по 3-ей шкале отмечались у больных к 7-му дню лечения амитриптилином, достоверно ниже, чем у пациентов, получавших базисную терапию или реланиум Снижение уровня на 3-й шкале может свидетельствовать о таких положительных явлениях, как уменьшение эгоцентризма и демонстративности поведения Вместе с тем, лица с очень низкими баллами по 3-й шкале склонны к интраверсии и скептицизму, недостаточно спонтанны в социальных контактах (характерные черты онкологических больных[1])

Уровень профиля на 9-й шкале к 7-му дню лечения реланиумом был достоверно выше, чем у больных, получавших амитриптилин Можно предположить, что умеренное повышение на 9-й шкале, отражающей отрицание тревоги, связано с анксиолитическим действием реланиума и отчасти свидетельствует о переоценке своих возможностей больными

Влияние тималина на психоэмоциональный статус больных раком легкого следует признать слабо выраженным Лишь на одной из шкал "невротической триады" уровень Т-баллах был достоверно ниже, чем при симптоматической терапии (таблица 3)

Анализ уровня тревожности по шкале Тейлора и Сарассона на фоне применения различных лечебных схем, как и, следовало, ожидать, показал статистически достоверное снижение показателя к 7-му дню при лечении реланиумом и амитриптилином – препаратами, обладающими выраженными анксиолитическими свойствами (таблица 4)

Таким образом, данные шкалы тревоги Тейлора и Сарассона подтверждают тенденцию, полученную по данным СМОЛ, положительное влияние психотропных средств на психоэмоциональный статус больных раком легкого было более выраженным, чем влияние тималина

Обобщая данные динамики психоэмоционального статуса на фоне применения различных лечебных схем, следует признать, что по данным СМОЛ наиболее благотворное влияние на больных раком легкого оказывали анксиолитик реланиум и антидепрессант амитриптилин Эти же препараты

статистически достоверно снижали уровень тревоги (по данным шкалы Тейлора и Сарассона) Трудно предположить наличие прямого воздействия иммуностимулятора тималина на психоэмоциональный статус больных раком легкого По-видимому, незначительное улучшение нервно-психического состояния происходило как за счет механизмов интрапсихической адаптации, мобилизации психических ресурсов, так и вследствие улучшения физического состояния больных, в частности, связанного с иммуностимулирующим действием тималина

Таблица 4

Сравнительная динамика уровня тревожности больных раком легкого на фоне лечения различными методами (в баллах шкалы Тейлора и Сарассона)

Вид терапии	Уровень тревожности		P
	1-й день	7-й день	
Базисная N=31	14,9±4,85	11,0±3,5	——
Базисная с реланиумом N=20	16,7±2,3	10,1±2,4	P<0,05
Базисная с амитриптилином n=15	13,5±1,9	8,6±1,5	P<0,05
Базисная с тималином n=8	19,9±2,8	11,4±3,6	——

Примечание P – достоверность различия с 1-м днем наблюдения.

Сравнительный анализ влияния использованных методов терапии на некоторые показатели сенсибилизации и иммунологической реактивности больных раком легкого показал статистически достоверное снижение уровня дегрануляции базофилов у больных всех наблюдаемых групп, кроме больных раком легкого, получавших симптоматическую (базисную) терапию (рисунок 1) Механизм гипосенсибилизирующего действия реланиума, амитриптилина и тималина нуждается в дальнейшем изучении

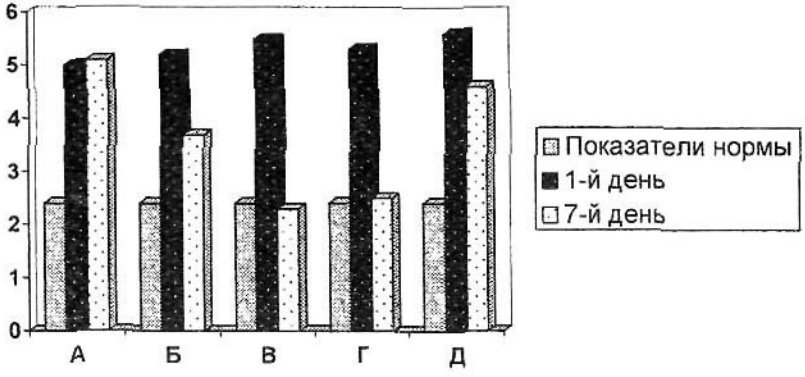

Рис. 1. Сравнительные данные о реакции дегрануляции базофилов при лечении больных раком лёгкого методами симптоматической терапии (А), реланиумом (Б), амитриптилином (В), тималином (Г), а также больных контрольной группы при симптоматической терапии (Д).

Сведения о количественных изменениях изучаемых антител представлены в таблице 5. К 7-му дню лечения реланиумом уровень иммуноглобулинов G и A достоверно превысил исходный показатель. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений об иммуностимулирующем действии бензодиазенинов, а тем более о механизме реализации такого действия. Можно высказать предположение, что, обладая выраженным анксиолитическим действием, реланиум существенно улучшает психоэмоциональный статус онкологических больных и, вследствие этого, опосредованно, положительно влияет на состояние иммунитета, в данном случае на продукцию антител. При лечении больных раком легкого с использованием тималина к 7-му дню количество иммуноглобулинов А было достоверно выше исходного уровня, а также уровня здоровых доноров и больных группы "базисная терапия". Эти данные убеждают в том, что тималин оказывает заметное стимулирующее влияние на антителообразование.

Таблица 5

Сравнительная динамика сывороточных иммуноглобулинов у больных раком легкого на фоне лечения различными методами

Вид терапии	Дни наблюдения	Иммуноглобулины в г/л		
		G	A	M
Базисная n=60	1-й	11,3±0,92 P_1<0,05	3,28±0,2 P_3<0,05	1,76±0,17 P_1<0,05 P_3<0,05
	7-й	11,4±2,1	5,78±0,46 P_1<0,05 P_2<0,05	2,32±0,23 P_1<0,05 P_2<0,05 P_3<0,05
Базисная с реланиумом n=24	1-й	14,7±1,5	2,5±0,5	1,6±1,3
	7-й	19,6±1,6 P_1<0,05 P_2<0,05 P_4<0,05	3,05±0,1 P_2<0,05 P_4<0,05	1,8±0,01 P_4<0,05
Базисная с амитриптилином n=20	1-й	18,4±2,24 P_4<0,05	3,4±0,42 P_3<0,05	1,85±0,29 P_1<0,05 P_3<0,05
	7-й	14,1±2,49	2,85±0,5 P_4<0,05	1,59±0,3
Базисная с тималином n=11	1-й	17,5±3,3	3,7±0,1	1,3±0,54
	7-й	14,4±4,1	4,1±0,12 P_1<0 05 P_2<0,05 P_4<0 05	1,3±0,2 P_4<0,05
Контроль n=16	1-й	13,3±2,8	2,34±0,33 P_4<0,05	1,04±0,2 P_4<0,02
	7-й	16,5±2,4	4,1±0,8 P_2<0,05	1,5±0,35
Здоровые доноры n=46		15,63±1,17	2,68±0,55	1,29±0,13

Примечание P_1 – достоверность различия с нормой, P_2 – с 1-м днем наблюдения, P_3 – с контрольной группой, P_4 – с показателями группы "базисная терапия"

У больных, получавших амитриптилин, выявлено отчетливое снижение всех классов иммуноглобулинов к 7-му дню лечения, что позволяет сделать предположение об отрицательном влиянии этого препарата на состояние гуморального иммунитета Впрочем, для того, чтобы это предположение превратилось в уверенность, необходимы дальнейшие исследования, так как полученные результаты недостоверны и выявляют лишь негативную тенденцию, а не закономерность

Исследование показателей клеточного иммунитета у больных раком легкого на фоне применения различных лечебных схем позволяет сделать вывод о стимулирующем действии терапии реланиумом на продукцию Т-лимфоцитов (таблица 6) При лечении реланиумом количество Т-клеток увеличилось на треть и достоверно превысило исходный уровень, оставаясь, тем не менее, ниже показателя здоровых доноров Изучение динамики Т- и В-лимфоцитов на фоне лечения амитриптилином и тималином позволяет сделать вывод об отсутствии сколько-нибудь заметного влияния этих препаратов на клеточный иммунитет

Анализ динамики фосфолипидов и простагландинов, которые одновременно характеризуют состояние нервной и иммунной систем показал (таблица 7), что уровень фосфатидилинозитов, а также простагландинов Е к 7-му дню лечения во всех группах наблюдения достоверно повышался, (кроме простагландинов Е в контрольной группе), причем наиболее выраженным это повышение было у больных, получавших реланиум

Таким образом, можно сделать вывод, что использование анксиолитика реланиума у онкологических больных позволяет не только уменьшить аффективную напряженность и сформировать установку на операцию, но и, по-видимому, улучшить состояние иммунитета Тималин незначительно улучшает состояние иммунитета Амитриптилин снижает уровень аллергизации организма, но не обладает иммуностимулирующей активностью

Количество интра- и послеоперационных осложнений, как показали исследования, зависит от активности магнитного поля Земли (таблица 8) У

Таблица 6

Сравнительная динамика Т- и В-лимфоцитов крови у больных раком лёгкого на фоне лечения различными методами

Вид терапии	Дни наблюдения	Т-лимфоциты (абс в 1 мкл крови)	В-лимфоциты (абс в 1 мкл крови)
Базисная n=60	1-й	1334,5±326,2	200,3±58,9 $P_1<0,05$
	7-й	1131±125,5 $P_3<0,05$	106±15,3 $P_1<0,05$
Базисная с реланиумом n=24	1-й	454±16,2 $P_1<0,02$ $P_4<0,05$	111,8±57,3 $P_1<0,05$
	7-й	605,7±17,6 $P_1<0,05$ $P_2<0,05$ $P_4<0,05$	69±35,4 $P_1<0,05$
Базисная с амитриптилином n=20	1-й	1474,6±148,04 $P_3<0,05$	169,3±32,75 $P_1<0,05$
	7-й	1263,6±253,1 $P_3<0,05$	139,8±35,1 $P_1<0,05$
Базисная с тималином n=11	1-й	1143±156,2	117,7±30,4 $P_1<0,05$
	7-й	948±62,6 $P_1<0,05$ $P_3<0,05$	96,3±27,6 $P_1<0,05$
Контроль (базисная терапия) n=16	1-й	927±202,5	127,3±31,9 $P_1<0,05$
	7-й	576±10,2 $P_1<0,05$ $P_4<0,05$	107,6±10,1 $P_1<0,05$
Здоровые доноры n=46		1351,5±135,1	546,2±78

Примечание P_1 – достоверность различия с нормой, P_2 – с 1-днем наблюдения, P_3 – с контрольной группой, P_4 – с показателями группы "базисная терапия"

Таблица 7

Сравнительные данные о динамике фосфолипидов и простагландинов крови у больных раком легкого на фоне лечения различными методами

Вид планируемой терапии	Дни наблюдения	Фосфатидилинозиты крови (нмоль Р на 1 мг белка)	Фосфатидилинозит-3-фосфаты крови (нмоль Р на 1 мг белка)	Простагландины Е крови (пг/мл крови)	Простагландины $F_{2\ альфа}$ крови (пг/мл крови)
Базисная n=60	1-й	2,9±0,64 P_1<0,05	0,18±0,007	1296,5±25,8 P_1<0,05	1559±66,7 P_1<0,05 P_3<0,05
	7-й	4,63±0,03 P_1<0,05 P_2<0,05	0,14±0,035	1405±7,1 P_1<0,05 P_2<0,05 P_3<0,05	1336,5±77,3 P_1<0,05 P_2<0,05
Базисная с реланиумом n=24	1-й	3,9±0,2 P_1<0,05	0,21±0,8	1346,7±26,4 P_1<0,05	1605,5±52,6 P_1<0,05 P_3<0,05
	7-й	5,0±0,1 P_1<0,05 P_2<0,05 P_3<0,05 P_4<0,05	0,12±0,05	1558,5±73,5 P_2<0,05 P_4<0,05	1167±55 P_1<0,05 P_2<0,05 P_3<0,05
Контроль (базисная терапия) n=16	1-й	3,9±0,1 P_1<0,05	0,17±0,017	1376,5±58,5 P_1<0,05	1768,8±41,5 P_1<0,05 P_4<0,05
	7-й	4,68±0,1 P_1<0,05 P_2<0,05	0,1±0,015 P_2<0,05	1530±60,5 P_4<0,05	1327±30,5 P_1<0,05 P_2<0,05
Здоровые доноры n=46		7,3±0,2	0,15±0,1	1530±47	690±27

Примечание P_1 – достоверность различия с нормой, P_2 – с 1-м днем наблюдения, P_3 – с контрольной группой, P_4 – с показателями группы "базисная терапия"

больных, прооперированных в дни магнитных бурь, количество осложнений было достоверно больше, чем у пациентов, прооперированных в "спокойные" дни

Таблица 8

Влияние солнечной активности на количество послеоперационных осложнений

Осложнения и солнечная активность	Количество осложнений	
	Абс	%
Операции в дни магнитных бурь (n=57)	17	29,8% t>2
Операции в "спокойные" дни (n=58)	5	8,6%

Примечание t – критерий достоверности разницы относительных показателей

Различные методы предоперационной подготовки, оказавшие столь неоднозначное влияние на психоэмоциональное состояние и иммунитет онкологических больных, по-видимому, могли отразиться и на течении ближайшего послеоперационного периода Особенно актуальным является использование психотропных и иммуностимулирующих средств в предоперационной подготовке больных, которым планируется проведение операции в дни магнитных бурь Это связано с тем, что наиболее чувствительными к электромагнитным излучениям Солнца являются нейродинамические процессы, прямо или косвенно переключающие хронобиологические функции организма на стрессовый режим работы Достаточно чувствительна к геомагнитным воздействиям и вегетативная нервная система, реакция которой заключается в усилении тонуса ее симпатического отдела Вместе с тем, известно, что в сохранении вегетативного равновесия важнейшее значение имеет гипофизарно-адреналовая система (H Selye, 1960) Показано, что в ряде случаев увеличение напряженности геомагнитного поля ведет к увеличению содержания кортизола в крови, что негативно влияет на работу иммунной систе-

мы, а значит, повышает вероятность осложнений в ближайшем послеоперационном периоде

Сопоставление количества интра- и послеоперационных осложнений у больных раком легкого, получавших различные виды предоперационной подготовки и прооперированных в дни магнитных бурь и в "спокойные" дни, позволяет сделать следующее заключение У пациентов, получавших базисную терапию или базисную терапию в сочетании с иммуностимулятором тималином и прооперированных в дни повышенной солнечной активности, количество осложнений было достоверно больше, чем у лиц, прооперированных в "спокойные" дни (таблица 9)

Таблица 9

Влияние различных видов предоперационной подготовки на количество осложнений у больных раком легкого, перенесших операцию в дни магнитных бурь и в "спокойные" дни

Виды подготовки	Операции		Осложнения				Достоверность разницы
	В дни магнитных бурь	В "спокойные" дни	В дни магнитных бурь		В "спокойные" дни		
			Абс	%	Абс	%	
Базисная терапия n=63	25	38	7	28	3	7,8	t_1>2
Базисная с реланиумом n=24	13	11	2	15,4	1	9	___
Базисная с амитриптилином n=17	11	6	3	27,3	1	16,7	___
Базисная с тималином n=11	8	3	5	62,5 t_2>2	0	0	t_1>2

Примечание t_1 – достоверность разницы относительных величин (%) в дни магнитных бурь и в "спокойные"дни, t_2 – в группах "тималин" и "реланиум" в дни магнитных бурь

Применение в процессе предоперационной подготовки анксиолитика реланиума или антидепрессанта амитриптилина позволило нивелировать негативное влияние геомагнитной активности на течение ближайшего послеоперационного периода количество осложнений у больных, прооперированных в дни магнитных бурь и в "спокойные" дни, статистически достоверно не отличалось

Таким образом, применение психотропных препаратов обеспечивает наилучшее качество предоперационной подготовки, оптимизируя течение ближайшего послеоперационного периода у лиц, прооперированных в дни геомагнитных возмущений

Выводы

1 Клинические проявления психоэмоциональных расстройств у торакальных хирургических (онкологических) больных выражаются в виде тревожно-фобического синдрома с признаками депрессии Около половины пациентов имеют дезадаптивный тип отношения к болезни

2 Достоверное снижение уровня В-лимфоцитов в сочетании с тенденцией к снижению содержания иммуноглобулинов G дают основания полагать, что у торакальных онкологических больных имеет место недостаточность гуморального иммунного ответа

3 Повышенная геомагнитная активность отрицательно влияет на течение ближайшего послеоперационного периода Количество интра- и послеоперационных осложнений у больных, прооперированных в дни магнитных бурь, достоверно больше, чем у лиц, подвергшихся хирургическому вмешательству в "спокойные" дни

4 Использование реланиума для предоперационной подготовки больных вызывает обратное развитие симптомов тревожно-фобического синдрома в сочетании с гипосенсибилизирущим и иммуностимулирующим эффектом

5 Трициклический антидепрессант амитриптилин вызывает у пациентов уменьшение тревожности и эмоциональной лабильности Препарат создает гипосенсибилизирующий эффект, но не обладает иммуностимулирующей активностью

6 Комплексная терапия с использованием тималина оказывает выраженное стимулирующее влияние на продукцию антител, но не влияет на психоэмоциональный статус

7 Применение психотропных препаратов реланиума и амитриптилина позволяет уменьшить количество интра- и послеоперационных осложнений, нивелировать негативное влияние повышенной геомагнитной активности на течение ближайшего послеоперационного периода и тем самым оптимизировать качество предоперационной подготовки

Практические рекомендации

1 Для оптимизации течения ближайшего послеоперационного периода у торакальных хирургических (онкологических) больных, рекомендуется в схему предоперационной подготовки включать анксиолитик реланиум и трициклический антидепрессант амитриптилин

2 В связи с тем, что повышенная солнечная активность отрицательно влияет на течение ближайшего послеоперационного периода, целесообразно ограничить количество плановых операций, проводимых в дни магнитных бурь

Список опубликованных работ по теме диссертации

1 Влияние отдаленной премедикации на течение раннего послеоперационного периода у онкологических больных //Достижения и проблемы современной хирургии Материалы конф хирургов России – Тверь, 2004 – С 269-270 (Соавт С Б Марасанов)

2 Влияние солнечной активности на течение ближайшего послеоперационного периода при различных видах премедикации //Пятая международная

конференция «Клинические исследования лекарственных средств» – Москва, 13-14 октября 2005 г – С 114-115 (Соавт С Б Марасанов)

3 Влияние солнечной активности на течение ближайшего послеоперационного периода онкологических больных //Верхневолжский медицинский журнал – 2005 - №3-4 – С 26-28 (Соавт С Б Марасанов)

4 Влияние предоперационной подготовки на уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных раком легкого //Совершенствование структуры и содержания научной и практической медицины Ежегодный сборник научно-практических работ – Тверь, издательство «Фактор» – 2005 – С 328-329 (Соавт С Б Марасанов)

5 Влияние отдаленной премедикации на некоторые показатели клеточного иммунитета онкологических больных//Совершенствование структуры и содержания научной и практической медицины Ежегодный сборник научно-практических работ – Тверь, издательство «Фактор» – 2005 – С 326-327 (Соавт С Б Марасанов)

6 Влияние солнечной активности и отдаленной премедикации на течение послеоперационного периода //XIII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" Сб материалов конгресса – Москва, 3-7 апреля 2006 - С 206 (Соавт С Б Марасанов)

7 Влияние тималина на психоиммунологический статус онкологических больных в предоперационном периоде //Новые технологии в территориальном здравоохранении /Ежегодный сб научно-практических работ к 70-летию ТГМА – Тверь, издательство "Фактор" – 2006 – С 164-165 (Соавт С Б Марасанов)

8 Влияние диазепама и амитриптилина на психоэмоциональный статус онкологических больных //Новые технологии в территориальном здравоохранении /Ежегодный сб научно-практических работ к 70-летию ТГМА – Тверь, издательство "Фактор" – 2006 – С 165-167 (Соавт С Б Марасанов)

9. Психоэмоциональные растройства у торакальных хирургических больных в предоперационном периоде //Успенские чтения /Материалы научно-практической конференции врачей России, посвященной 70-летию ТГМА, выпуск 4. – Тверь, издательство "Триада". – 2006. – С. 103-103 (Соавт. Е.М. Мохов, С.Б. Марасанов)
10. **Влияние отдаленной премедикации на количество осложнений у онкологических больных, прооперированных вы дни повышенной солнечной активности //Вопросы онкологии. – 2007. - №1, т.53. – С.96-99.**

Рационализаторские предложения

1. Применение реланиума для оптимизации ближайшего послеоперационного периода у больных раком легкого. Удост. на рац. предложение №2699 от 26.06.06. (Соавт. С.Б. Марасанов)
2. Использование амитриптилина для улучшения течения ближайшего послеоперационнго периода у больных раком легкого. Удост. на рац. предложение № 2700 от 26.06.06. (Соавт. С.Б. Марасанов)
3. Способ оптимизации прогноза в ближайщем послеопрационном периоде у больных раком легкого. Удост. на рац. предложение № 2701 от 26.06.06. (Соавт. С.Б. Марасанов)