

СУЛИМОВА НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В
ФОРМИРОВАНИИ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**



ПЕРМЬ 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Пермь.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Е. М. Кон.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Б.Д. Зислин

доктор медицинских наук, профессор А.Л. Левит

Ведущая организация:

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа. ¹

Защита состоится «28» _____ июня _____ 2005 г.
в 10 часов на заседании диссертационного Совета при Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург, ул. Репина, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральской государственной медицинской академии

Автореферат разослан « » _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,



Руднов В.А.

2006-4
10492

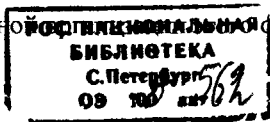
215 8157

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Опухоли легких занимают 1-е место в онкопатологии мужчин. Это является важнейшей медицинской и социальной проблемой, значительно снижающей качество жизни больных и наносящей серьезный экономический ущерб. У больных раком легкого оперативное вмешательство предполагает выполнение травматических расширенных и комбинированных резекций легкого или пульмонэктомий. Поэтому, несмотря на постоянное совершенствование хирургической техники и значительный прогресс в анестезиологии и интенсивной терапии, высокими остаются показатели послеоперационных осложнений и летальности.

По данным ряда авторов частота послеоперационных осложнений достигает 34,2% (Трахтенберг А.Х., 2002, Бисенков Л.Н., 1998, Давыдов М.И., 1998). Послеоперационная летальность колеблется от 4 до 17%, а после расширенных и комбинированных пульмонэктомий у больных старческого возраста возрастает до 30%. До 70% всех летальных исходов обусловлены острыми расстройствами гемодинамики и легочной вентиляции (Стариков В.И., 1992 г.) Радикальное хирургическое вмешательство удается выполнить лишь у 65-70% пациентов, нуждающихся в операции, а у каждого третьего поводом для отказа от продолжения операции являются функциональные ограничения переносимости резекции легких. В связи с этим большое прогностическое значение имеет изучение нарушения в функционировании правого и левого отделов сердца в дооперационном периоде, в адаптационных способностях дыхательной системы, определение их компенсаторных возможностей (Перлей В.Е., 2003). В плане прогноза исследованы особенности гемореологии у больных с онкологической патологией легких, даны ответы на вопросы о роли метаболической функции легких в возникновении послеоперационных осложнений (Зислин Б.Д., Скорняков С.Н., 2000).

Однако остается малоизученной роль особенностей функционирования микроциркуляторного русла у больных раком легкого в патогенезе развития послеоперационных осложнений. Микроциркуляторное русло является тем эффекторным звеном, на уровне которого реализуются функции крови, происходит поддержание гомеостаза. Сложность структурной организации отделов сердечно-



сосудистой системы и механизмов его регуляции и саморегуляции приводит к тому, что, несмотря на многочисленные работы по изучению микроциркуляции, в этой сфере остается еще много вопросов и нерешенных проблем (Чернух А М, 1984, Стариков В.И. 1992, Самединова А.А., 2001).

Хирургическое вмешательство, равно как и любые критические состояния организма, приводит к сдвигам гомеостаза и изменениям периферического кровотока. Анестезия и интенсивная терапия являются областями медицины, в которой врач борется не только с исходной патологией, но и корректирует расстройства, возникающие по ходу лечения.

Учитывая вышесказанное, в своей работе мы попытались выявить микроциркуляторные нарушения у больных раком легкого, их степень. Определить, могут ли эти нарушения являться предикторами развития осложнений в раннем послеоперационном периоде и на их основе сформировать группы повышенного риска по развитию кардиореспираторных осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности нарушений в системе микроциркуляции и возможности их использования для формирования групп риска по развитию периоперационных осложнений хирургических вмешательств у больных раком легкого.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. На основании использования комплекса диагностических методик оценить функции основных систем жизнеобеспечения у больных раком легкого.
2. Оценить состояние микроциркуляторного русла и нарушение микроциркуляции у больных раком легкого.
3. Изучить состояние микроциркуляции у жителей Пермского региона в возрастных группах, аналогичных оперированным больным по поводу рака легкого.
4. Доказать, что данные, свидетельствующие о нарушениях микроциркуляции в предоперационном периоде, являются наиболее ранними и информатив-

ными признаками тяжести состояния больных и могут служить предикторами неблагоприятного исхода оперативного лечения.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Общеклинические исследования не позволяют прогнозировать развитие послеоперационных осложнений у больных раком легкого
2. Изучение состояния микроциркуляторного русла позволяет выявить нарушения структуры микрососудов у больных раком легкого по сравнению с состоянием микроциркуляции у здоровых людей
3. Изучение функционального состояния микроциркуляторного русла позволяет выявить нарушения периферической гемодинамики у больных раком легкого по сравнению с состоянием микроциркуляции у здоровых людей
4. Нарушения микроциркуляции, выявленные в предоперационном периоде, отличаются у различных групп больных, являются наиболее ранними и информативными признаками формирования комплекса осложнений и могут служить предикторами неблагоприятного исхода оперативного лечения

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Впервые установлена взаимосвязь между микроциркуляторными расстройствами и развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого, что позволило выявить больных группы риска.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В ходе проведенного исследования уточнены клинические факторы нарушения микроциркуляции, влияющие на развитие периоперационных осложнений. Обоснована необходимость исследования микроциркуляции у больных раком легкого, которым показано оперативное лечение.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

Материалы работы внедрены в практику работы отделения торакальной хирургии Областной клинической больницы. Включены в курс семинарских занятий для факультета усовершенствования врачей анестезиологов-реаниматологов на

кафедре госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФУВ и для студентов медицинской академии. Диссертационная работа является частью комплексной научной программы ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ «Совершенствование диагностики, разработка организационных и лечебных мероприятий, направленных на повышение переносимости хирургических вмешательств при раке лёгкого», получившей грант Администрации Пермской области на 2002 – 2004 г.г.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на итоговой научно-практической конференции Пермской государственной медицинской академии (апрель 2004 и 2005 гг.), V научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике» (январь 2005 г., Санкт-Петербург), на межрегиональной научно-практической конференции «Дифференциальная диагностика и лечение рака легкого» (декабрь 2004 г., Пермь), Всероссийской научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике» (октябрь 2004 г., Москва), межрегиональной конференции «Анестезия и интенсивная терапия критических состояний на догоспитальном и госпитальном этапах» (май 2004 г., Пермь). По теме работы опубликовано 9 печатных работ, из них 2 – в центральной печати. Получено 2 решения о выдаче патента на изобретение и 1 приоритетная справка на изобретение. Получено 3 свидетельства на интеллектуальный продукт, 1 – на рационализаторское предложение.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 25 рисунками, 2 фотографиями, 2 графиками, содержит 3 клинических примера. Библиографический указатель литературы содержит 197 наименований, из них 93 отечественных и 104 иностранных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В работе представлены результаты обследования 93 больных раком легкого различной локализации в возрасте от 40 до 73 лет, которым проводились радикальные оперативные вмешательства. Изучению подлежали нарушения микроциркуляторного русла у больных раком легкого и их влияние на течение раннего послеоперационного периода.

Нами было выделено 4 группы обследованных:

1. Больные с гладким течением послеоперационного течения – группа «S» («smooth» – гладкий) – 45 больных.
2. Больные с кардиореспираторными осложнениями в послеоперационном периоде – группа «CR» («cardiorespiratory» – кардиореспираторный) – 32 человека.
3. Группа сравнения «H» («healthy» – здоровый) составила 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. При осмотре жалоб никто не предъявлял, отклонений в состоянии здоровья обнаружено не было, хронических заболеваний не зафиксировано.
4. Группа сравнения «E» («exploratory» – диагностический), в которую вошли 16 больных с опухолью легкого, из которых 5 не была выполнена радикальная операция из-за низких функциональных резервов, а 11 – из-за распространенности опухолевого процесса.

Левосторонняя пульмонэктомия выполнена 42 пациентам (64,62%, или 45,16% от 93 человек), правосторонняя – 23 (35,38% или 24,73%). Билобэктомия выполнена у 2 человек (2,15% от 93). Верхняя правосторонняя лобэктомия – 2 пациентам, нижняя правосторонняя – 3; верхняя левосторонняя – 1 больному, нижняя – 7.

Распределение больных по возрасту

Возраст	31-40	40-50	51-65	66-70	Старше 70	Всего
N	0	20	46	21	6	93
%	0	21,5	49,5	22,5	6,5	100

Структура послеоперационных осложнений

Кардиореспираторные осложнения (ИМ, ТЭЛА, ОССН и ДН)			
Количество больных (n)	%	Летальность (n)	%
32	34,41	5	5,38

Методы и объем исследования

В работе использовали общеклинические методы исследования: анамнез жизни и заболевания, физикальное исследование больных. Лабораторные методы: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин), тесты коагулограммы: протромбиновое время по Квику, тромбиновое время, концентрацию фибриногена гравиметрическим методом Р. Ф. Рутберг, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной (p_aO_2 , p_aCO_2) и венозной (p_vO_2 , p_vCO_2) крови, основные показатели кислотно-основного состояния крови, электролиты и другие параметры, а также концентрацию гемоглобина, процентное содержание окси-, карбокси- и метгемоглобина исследовали на газоанализаторе "Blood Gas and Electrolyte System" ABL™ 505 "Radiometer" (Copenhagen).

Применяли инструментальные методы исследования, такие как электрокардиография, эхокардиография, рентгеноскопия и рентгенография, рентгеновская томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Применяли клино-ортостатическую пробу для определения функционального состояния вегетативной нервной системы с определением типа реагирования

Для определения нарушений микроциркуляции применялась видеобиомикроскопия конъюнктивы глаза на щелевой лампе ЦЛ-3Г, оснащенной видеоприставкой «Sony» с программным компьютерным обеспечением. Выявленные нарушения заносились в регистрационные карты с видеофиксацией изображения с последующим вычислением размера варикозных расширений посткапиллярных венул (саккуляций), площади капиллярных клубочков (S_k), амплитуды (A_n) и «шага» извитого участка микрососуда D_n ; вычисления амплитудно-шагового (K_a) и частотно-шагового (K_D) коэффициентов; размера посткапиллярной венулы (V), внут-

рисосудистого конгломерата сладжированных эритроцитов (конгломерат), коэффициента соотносительности сладжирования ($K_{сд}$) и степени сладж-феномена. При этом диагностируют начальные; умеренные и выраженные нарушения капиллярного кровотока в легких у больных раком легкого

Для определения функциональных нарушений периферической гемодинамики применялась лазерная доплеровская флоуметрия лазерным анализатором капиллярного кровотока (ЛАКК-01) НПО «Лазма», которая основывается на зондировании ткани лазерным излучением и последующей регистрации излучения, отраженного от подвижных и неподвижных компонентов ткани. В отраженном переменном сигнале закодирована информация о различных колебаниях потока эритроцитов, как по их скорости, так и по объемному содержанию.

Анализ ЛДФ-граммы проводили по следующим показателям: M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.). Показатель микроциркуляции M означает средний поток в интервале времени регистрации δ или СКО – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения, Параметр δ или СКО (среднее квадратичное отклонение) также измеряется в относительных или перфузионных единицах. Он характеризует временную изменчивость микроциркуляции или потока эритроцитов, именуемую в микрососудистой семантике как **флакс («flux»)**. Величина δ существенна для оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции K_v – коэффициент вариации – соотношение между изменчивостью перфузии (**флаксом**) и средней перфузией ($K_v = \delta/M \times 100\%$). Для определения реактивности микроциркуляторного русла используется **окклюзионная проба**. С помощью окклюзионной пробы изучаются резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту показателя микроциркуляции во время реактивной постокклюзионной гиперемии.

Большое значение в интерпретации окклюзионной пробы имеют показатели, характеризующие реактивную постокклюзионную гиперемию: резерв капиллярного кровотока и время полувосстановления кровотока (T_6-T_5).

Резерв капиллярного кровотока (**РКК**) представляет собой отношение максимального значения PM во время реактивной постокклюзионной гиперемии

Таким образом, на основании проведенных исследований функционального состояния кровотока у больных раком легкого нами было выделено 5 типов микроциркуляции: 1) нормоциркуляторный: ПМ – 4,5-6 пф. ед., РКК – 200-300%; 2) гиперемический. ПМ > 6 пф. ед., РКК < 200%; 3) спастический: ПМ < 4,5 пф. ед., РКК > 300%; 4) застойно-спастический: ПМ < 4,5 пф. ед., РКК < 200%;

5) дисциркуляторный: ПМ > 6 пф. ед., РКК > 300%, и ПМ < 4,5 пф. ед., 300% < РКК > 200% (свидетельство на интеллектуальный продукт № 73200400071 от 26.03.04 г.).

Методы статистической обработки

Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью пакетов статистических программ Excel 97, STATISTICA 6.0. и "Биостатистика". Результаты расчетов в таблицах представлены в виде среднего арифметического значения рассматриваемого показателя и его стандартной ошибки ($M \pm m$).

Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении двух групп по качественному признаку использован критерий соответствия Пирсона (хи-квадрат).

Результаты исследования

Проведенный анализ полученных результатов обследований обнаружил следующие показатели в различных группах пациентов.

Сравнение спирографических показателей в группах

	Группа «Е» (n=16)	Группа «CR» (n=32)	Группа «S» (n=45)
VC % от должного	81,00 ± 3,23*	87,08 ± 3,26	93,03 ± 1,94
РД%	46,57 ± 5,07%	57,63 ± 4,92%	55,94 ± 2,72%
FEF 25 (% от должного)	45,77 ± 4,80*	60,09 ± 8,80	64,44 ± 4,40
FEF 50 (% от должного)	38,43 ± 5,50*	62,18 ± 7,60	59,29 ± 5,50
FEF 75 (% от должного)	44,22 ± 8,96	59,88 ± 14,50	56,67 ± 7,82
PEF (% от должного)	54,70 ± 3,55	69,22 ± 4,80	63,52 ± 3,28
FEV 1 % от должного	65,70 ± 5,76** умеренное	83,17 ± 6,25 норма	78,58 ± 3,08 о легкое
FEV1/FVC (%) (проба Тиффно)	68,00 ± 3,93 умеренное	74,77 ± 2,97 легкое	69,92 ± 2,50 умеренное

* - $p < 0,05$ по отношению к данным группы «S»

** - $p < 0,05$ по отношению к данным группы «S» и «CR»

Во всех группах жизненная емкость легких была сохранена на уровне, соответствующем показателям здоровых обследованных. В группе «Е» отмечали уме-

ренное снижение показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду – FEV1, тогда как в группе «S» этот показатель находился в пределах очень легких нарушений, а в группе «CR» показатель FEV1 был сопоставим со значениями объема форсированного выдоха за 1 секунду у здоровых людей. Это единственный параметр спирометрии, который достоверно отличался в разных группах. У пациентов с кардиореспираторными осложнениями в раннем послеоперационном периоде все показатели спирометрии достоверно не отличались от аналогичных параметров пациентов группы «S» и от параметров здоровых.

Электрокардиографические данные отличались большой вариабельностью во всех группах больных. Однако в группе пациентов с кардиореспираторными осложнениями в раннем послеоперационном периоде несколько чаще отмечались ЭКГ-признаки нарушения функции правого желудочка по сравнению с группой «S». Неполная блокада правой ножки пучка Гиса регистрировалась у 25% больных (в группе «S» - в 15% случаев), увеличение нагрузки на правые отделы сердца у 12,5% (в группе «S» - у 11% пациентов). В свою очередь группа больных с гладким течением послеоперационного периода характеризовалась преобладанием на электрокардиограмме диффузных мышечных изменений – у 33% (в группе «CR» – в 25% случаев). У 7% были зафиксированы единичные предсердные экстрасистолы, тогда как у больных с кардиореспираторными осложнениями нарушений возбудимости миокарда в дооперационном периоде зафиксировано не было.

Необходимо отметить, что электрокардиограмма без признаков нарушения в группе «S» встречалась в 1,6 раза чаще, чем в группе «CR».

В связи с этим подтверждаются данные многих авторов, что нарушение питания миокарда и проводимости играют свою отрицательную роль в течении раннего послеоперационного периода. У больных группы «CR» признаки хронического легочного сердца встречались в 1,6 раза, чем в группе «S». Данное предположение подтверждается результатами исследования ЭКГ у больных группы «E». В группе «E» в 2 раза чаще находили признаки увеличения нагрузки на правые отделы сердца с их гипертрофией, чем в группе «S» и в 2,6 раза чаще находили признаки гипертрофии левого желудочка. Таким образом, прослеживается тенденция к усугублению электрокардиографических нарушений от группы «S» к группе

«Е» Промежуточное положение занимают пациенты группы «CR» Промежуточное положение занимают пациенты группы «CR».

По данным эхокардиографического исследования патологические признаки, хотя и незначительно, но преобладали у пациентов группы «CR» у 88,89% (в группе «S» – у 62,5%, в группе «Е» – у 87,5%).

Сравнение эхокардиографических данных в группах

	Группа «Е» (n=16)	Группа «CR» (n=32)	Группа «S» (n=45)
Размер правого желудочка (см)	3,13 ± 0,03*	3,06 ± 0,14*	2,46 ± 0,24
Размер левого предсердия (см)	3,60 ± 0,42	3,56 ± 0,21	3,46 ± 0,23
ТМЖП (см)	1,20 ± 0,06	1,23 ± 0,11	1,11 ± 0,08
ТЗСЛЖ (см)	1,20 ± 0,10	1,36 ± 0,18	1,11 ± 0,06
КДР ЛЖ (см)	4,60 ± 0,29	4,40 ± 0,23*	5,20 ± 0,13
КСР ЛЖ (см)	3,40 ± 0,23	2,90 ± 0,33	3,23 ± 0,21
КДО ЛЖ (мл)	99,25 ± 10,26	91,86 ± 12,80	123,00 ± 8,19
КСО ЛЖ (мл)	46,75 ± 5,19	43,43 ± 5,82	45,71 ± 3,95
ФВ ЛЖ (%)	52,75 ± 2,98*	61,00 ± 1,60**	64,33 ± 2,72

* - $p < 0,05$ по отношению к показателям группы «S»

** - $p < 0,05$ по отношению к данным группы сравнения «Е»

Достоверные отличия в группах были найдены по размеру правого желудочка. Так у пациентов с гладким течением послеоперационного периода его размер составил $2,46 \pm 0,24$ см, в группе больных с кардиореспираторными осложнениями – $3,06 \pm 0,14$ см и в группе «Е» – $3,13 \pm 0,03$ см. Но увеличение это не было достоверным по отношению к аналогичным показателям у здоровых.

Также было отмечено, что конечный диастолический размер левого желудочка достоверно ниже у больных в группе «CR», чем в группе «S», хотя опять же его значение не выходило за пределы должных величин.

Во всех трех группах мы обнаружили гипертрофию левого желудочка. Причем, более значительную наблюдали в группе «CR». Но разница между группами по этому показателю не достоверна. Исследование сократительной функции левого желудочка выявило ее снижение только у пациентов, которым была проведена эксплоративная торакотомия: фракция выброса левого желудочка составила $52,75\% \pm 2,98\%$. Размеры левого предсердия, систолические и диастолические объемы во всех группах находились в пределах нормы. Значительного ремоделирования правого желудочка у наших больных мы не обнаружили. Скорее всего,

это связано с тем, что у них не было выраженных нарушений функции внешнего дыхания, а значит синдрома хронического легочного сердца.

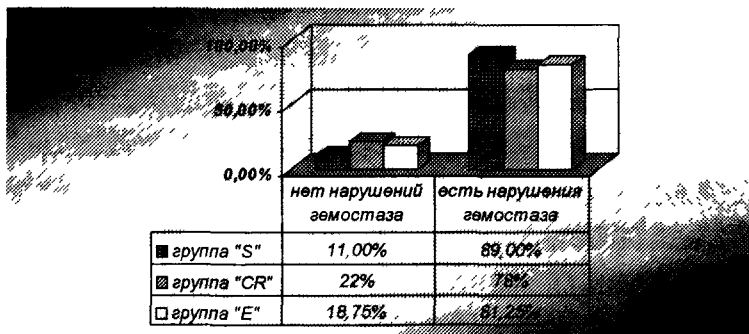
Таким образом, по данным эхокардиографического исследования изменения правых отделов сердца были более выражены у пациентов группы «Е», а изменения левых отделов – у пациентов группы «СR», что еще раз подтверждает тенденцию к более выраженным изменениям в центральной гемодинамике у пациентов с кардиореспираторными осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Хотя следует отметить, что параметры эхокардиографического исследования не выходили за пределы допустимой возрастной нормы. И поэтому, последние, в рамках повседневной клинической практики не могут трактоваться как патологические признаки.

У всех больных с онкологической патологией легких исходно мы наблюдали нарушения коагуляционных свойств крови. Наиболее ярким проявлением этого феномена было наличие гиперфибриногенемии. При этом гиперфибриногенемии чаще отмечали у больных с гладким течением послеоперационного периода – 82,2% (у больных групп «СR» и «Е» уровень фибриногена выше 4 г/л встречался одинаковой частотой – 75%). Однако уровень фибриногена выше 6 г/л чаще определялся у больных группы «Е» (43,75%), несколько реже у пациентов группы «S» – у 35,5%. И только у 21,9% больных с кардиореспираторными осложнениями в послеоперационном периоде отмечали гиперфибриногенемии выше 6 г/л

Показатели коагулограммы в пределах допустимой нормы чаще всего отмечали у больных с кардиореспираторными осложнениями в послеоперационном периоде – в 21,87% случаев (в группах «S» и «Е» соответственно в 11% и 18,75% случаев). Найденные нами различия в нарушениях системы гемостаза в группах не были статистически достоверными.

Таким образом, изменения в системе гемостаза у больных раком легкого мы рассматриваем как нарушения свертывающей и противосвертывающей системы, характерные для пациентов с онкологической патологией легких, проявляющиеся без статистически достоверной разницы как у пациентов с гладким течением послеоперационного периода, так и в группе больных с кардиореспираторными осложнениями.

Характеристика состояния системы гемостаза в группах «CR», «S» и «E»



$p > 0,05$

При сравнении данных газового состава крови мы отметили, что в группах «S», «CR», «E» существенных нарушений газообмена не наблюдается. Все основные показатели газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия находятся в пределах физиологической нормы.

Исследовав адаптационные возможности организма при помощи клино-ортостатической пробы мы нашли следующее.

	Нормальный тип реагирования	Избыточное вегетативное обеспечение	Недостаточное вегетативное обеспечение
группа «S»	35,60%	31,08%	33,34%
группа «CR»	25,00%	25,00%	50,00%
группа «E»	25,00%	12,00%	62,50%

$p > 0,05$

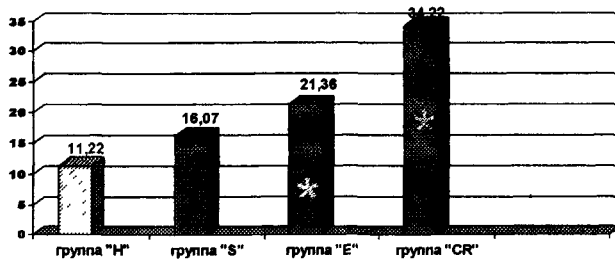
В группе «CR» преобладало недостаточное вегетативное обеспечение – было зафиксировано у 50% больных, тогда как в группе «S» – избыточное (31,08%). Однако статистически достоверной разницы по распределению типов реагирования вегетативной нервной системы на физическую нагрузку нами отмечено не было.

Таким образом, проведенное нами обследование по стандартным общепринятым методикам исследования центральной гемодинамики, функции внешнего дыхания, системы гемостаза, газового состава крови и адаптационных возможностей организма не выявило достоверных изменений, способных повлиять на течение раннего послеоперационного периода, а значит, эти данные нельзя рекомендовать к использованию в качестве прогностических критериев.

Исследование микроциркуляции методом видеобиомикроскопии позволяет прижизненно (*in vivo*) дать оценку морфологическому состоянию микроциркуляции. Проведенный анализ количественной оценки состояния микроциркуляции показал достоверное отличие в группах по величине сакуляций и площади капиллярного клубочка.

Так максимально большой размер сакуляций обнаружили у пациентов группы «CR». Размер сакуляций у пациентов группы «E» достоверно больше, чем в группе «S», но меньше, чем в группе «CR».

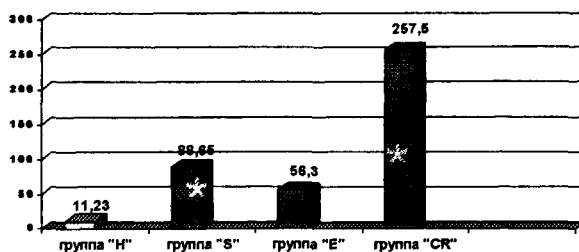
Размеры сакуляций в группах (мкм)



* - $p < 0,05$ – по отношению к данным группы «Н»

Площадь капиллярного клубочка в группе «CR» была в 2,9 раза больше аналогичного показателя в группе «S» и в 22,9 раз больше, чем у практически здоровых. У пациентов группы «E» S_k в 4,5 раза меньше, чем у пациентов группы «CR» и в 1,5 раза меньше, чем у больных группы «S». Хотя в сравнении со здоровыми (группа «Н») этот показатель в 5 раз превышает площадь капиллярного клубочка.

Площадь капиллярного клубочка в группах (мкм²)



* - $p < 0,05$ – по отношению к данным группы «Н»

Длина извитого участка микрососуда у онкологических больных значительно превышала этот показатель в группе «Н». В частности, в группе больных с кардиореспираторными осложнениями длина извитого участка была больше в 2,4 раза

($D_n = 217,30 \pm 40,48$ мкм), в группе «S» – в 2 раза ($D_n = 176,50 \pm 15,61$ мкм), и в группе «E» – в 1,4 раза ($D_n = 121,20 \pm 29,67$ мкм) Длина извитого участка микрососуда у здоровых обследованных была равна $87,95 \pm 27,29$ мкм При этом амплитуда извитого участка в группе «S» была наибольшей ($A_n = 76,70 \pm 8,20$ мкм) и превышала подобный показатель группы «H» ($A_n = 45,12 \pm 13,37$ мкм) в 1,7 раз В группе «CR» $A_n = 73,35 \pm 8,73$ мкм, что в 1,6 раз больше, чем у здоровых В группе «E» $A_n = 65,43 \pm 12,01$ мкм, что в 1,4 раза выше, чем в группе «H».

Саккуляции, площадь капиллярного клубочка, амплитуда и длина извитого участка характеризуют состояние стенки микрососуда. По результатам исследований видно, что наибольшие патологические изменения сосудистой стенки были у пациентов с кардиореспираторными осложнениями в раннем послеоперационном периоде.

Мы наблюдали сладж-феномен у пациентов всех групп. Однако сладж-феномен III-IV степени, как проявление высокой степени гиперагрегации, мы отметили у 56,26% пациентов группы «CR» и у 40% больных группы «S» (только у 20% здоровых волонтеров мы нашли сладж-феномен I-II степени) Еще чаще сладж-феномен III-IV степени мы наблюдали у больных группы «E» – у 62,75%. Размер конгломерата сладжированных эритроцитов был наибольшим в группе «CR» и равнялся $48,54 \pm 6,78$ мкм (в группе «S» = $44,47 \pm 5,55$ мкм, в группе «E» $42,95 \pm 9,05$ мкм).

Морфометрическая оценка состояния микроциркуляторного русла видеобиомикроскопией конъюнктивы глаза показала, что наибольшие патологические изменения имеют место у пациентов группы «CR» Сочетание саккуляций размером $34,22$ мкм, $S_k = 257,5$ мкм², длины извитого участка $217,3$ мкм, амплитуды извитого участка $73,35$ мкм, конгломерата сладжированных эритроцитов размером $48,54$ мкм и сладж-феномена III-IV степени более чем у 50% обследованных является признаками выраженных морфологических нарушений капиллярного кровотока (приоритетная справка № 2004138262 от 27.12.2004 г. на изобретение «Способ диагностики капиллярного кровотока в легких у больных раком легкого», Старцева Ю.В., Черкасов В.А., Сулимова Н.А., Лысов А.Ю.).

Сочетание саккуляций размером $16,07$ мкм, площади капиллярного клубочка = $88,65$ мкм, $D_n = 176,50$ мкм, $A_n = 76,70$ мкм, конгломерата сладжированных

эритроцитов размером 44,47 мкм и сладж-феномена III-IV степени меньше чем у 42% обследованных является признаками умеренных морфологических нарушений капиллярного кровотока. Что и было нами выявлено у пациентов группы «S». Морфологические изменения микроциркуляции у пациентов группы «E» характеризуются как умеренные, но имеют четкую тенденцию перехода к выраженным нарушениям микроциркуляции. Первыми признаками в этом выступают внутрисосудистые нарушения кровотока.

Исследование функциональных характеристик микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии выявило статистически достоверное отличие показателя микроциркуляции (ПМ) и уровня сосудистого тонуса в группе «CR» от аналогичных показателей в группе сравнения «Н». Так, в группе «CR» ПМ = $8,22 \pm 0,57$ пф. ед. (в группе «Н» = $6,44 \pm 0,44$ пф. ед.). Уровень сосудистого тонуса в группе «CR» в 1,8 раз выше, чем в группе «Н» (соответственно $11,46 \pm 1,52$ у. ед. и $6,12 \pm 0,57$ у. ед.)

ПМ и уровень сосудистого тонуса в группе «S» и группе «E» достоверно не отличались от аналогичных показателей здоровых обследованных.

Для более полной характеристики функционального состояния микроциркуляторного русла мы проводили склюзионную пробу. В результате было найдено достоверно значимое увеличение резерва капиллярного кровотока (РКК) у больных группы «CR» (РКК = $299,9\% \pm 15,92\%$) и группы «E» ($305,20\% \pm 24,68\%$) по сравнению с РКК в группе сравнения «Н» ($252,6\% \pm 11,76\%$). В группе «S» резерв капиллярного кровотока был достоверно ниже, чем в группе «CR» и был равен $260,9\% \pm 12,29\%$. Однако по сравнению с группой «Н» превышение РКК на 12% статистически недостоверно и можно считать, что соответствует допустимой физиологической норме. Этот показатель характеризует количество плазматических капилляров, находящихся в резерве, то есть капилляров «запаса». Поэтому, чем больше величина резерва капиллярного кровотока, тем меньше количество функционирующих капилляров, обеспечивающих трансапиллярный обмен.

Также мы отметили достоверное увеличение времени полувосстановления кровотока после максимальной гиперемии (период T_6-T_5) в группе «CR» в 2 раза и группе сравнения «E» в 1,8 раз по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения «Н» ($0,156 \pm 0,015$ минут). Максимальное значение периода T_6-T_5 обна-

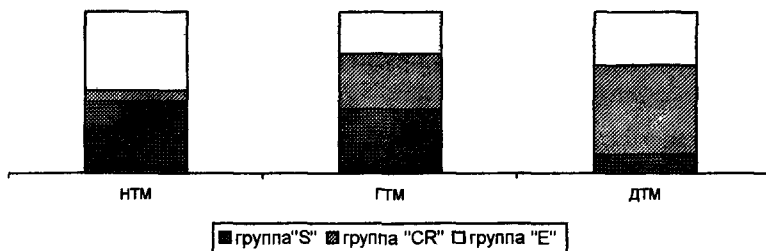
ружили в группе с кардиореспираторными осложнениями в послеоперационном периоде, оно равнялось $0,322 \pm 0,038$ минутам и было в 1,7 раза выше, чем у больных с гладким течением послеоперационного периода (в группе «S» $T_6-T_5 = 0,193 \pm 0,017$ минут) ($p < 0,05$). Время постокклюзионной гиперемии характеризует эндотелий-зависимую реактивность микрососудов.

Длина периода T_6-T_5 показывает соотношение выработки эндотелийрелаксирующего и эндотелийсуживающего факторов. Чем больше значение периода T_6-T_5 , тем больший дисбаланс существует между выработкой эндотелийрелаксирующего и эндотелийсуживающего факторов с преобладанием фазы дилатации. Таким образом, данный показатель является убедительным признаком дисфункции эндотелия. Наши наблюдения выявили наибольшую дисфункцию эндотелия у пациентов группы «CR» и наименьшую – у пациентов группы «S». Больные группы «E» занимают промежуточную позицию среди этих двух групп.

Итоговым этапом проведения функциональной окклюзионной пробы с реактивной гиперемией является определение типа микроциркуляции, который характеризует уровень функционирования микроциркуляторного русла в целом.

Из всех возможных типов микроциркуляции самым неблагоприятным (дезадаптивным) является дисциркуляторный тип. Он был определен у 62,5% больных группы «CR». В 2 раза реже этот тип определялся в группе «E» (у 31% больных) и еще реже в группе больных с гладким течением послеоперационного периода – 13% ($p < 0,05$). При этом нормоциркуляторный тип микроциркуляции, характерный для большинства «здоровых» людей (в группе «H» – у 60% обследованных) наиболее часто был зафиксирован в группе больных «S» – у 40% пациентов, а в группе «CR» отмечали только у 6% обследованных.

Распределение типов микроциркуляции в группах



Таким образом, исследование функционального состояния микроциркуляторного русла выявило наибольшие нарушения у пациентов группы «CR». У больных с кардиореспираторными осложнениями в послеоперационном периоде имеются признаки значительной хронической тканевой гипоксии с уменьшением количества активно функционирующих капилляров, выраженная дисфункция эндотелия на фоне наиболее дезадаптивного типа микроциркуляции – дисциркуляторного.

Напротив, у пациентов группы «S» не выявлено статистически достоверных признаков, свидетельствующих о тканевой гипоксии. Резерв капиллярного кровотока лишь на 12% больше, чем в группе «H». Время полувосстановления кровотока (период T_6-T_5), характеризующее дисфункцию эндотелия, только на 20% удлинено по сравнению с аналогичным показателем в группе «H». Нормоциркуляторный тип микроциркуляции регистрировался у обследованных группы «S» в 40% случаев.

Таким образом, у больных группы «S» функциональное состояние микроциркуляторного русла меньше нарушено и более устойчиво, чем в группе «CR».

В заключение мы можем сказать, что комплексное обследование состояния центральной гемодинамики, функции внешнего дыхания, системы гемостаза, газотранспортной функции крови адаптационных возможностей организма у больных с онкологической патологией легких в предоперационном периоде не дало нам возможность определить предикторы для прогнозирования течения раннего послеоперационного периода и развития осложнений. Хотя у пациентов группы «CR» мы и наблюдали данные за развитие хронического легочного сердца (по результатам ЭКГ) в 1,6 раз чаще, чем в группе «S». Изменения левых отделов сердца (по данным эхокардиограммы) отличались от результатов обследования больных группы «S». Но показатели спирографического исследования у пациентов группы «CR» достоверно не отличались от показателей в группе «S». А нарушения в системе гемостаза вообще преобладали у пациентов с гладким течением послеоперационного периода. Проведение функциональной пробы для определения адаптационных возможностей организма, хотя и показало нам, что в группе «CR» преобладало недостаточное вегетативное обеспечение (у 50% больных), тогда как в группе «S» – избыточное (у 31,08%), однако статистически достоверной разницы

по распределению типов реагирования вегетативной нервной системы на физическую нагрузку нами отмечено не было.

Единственными клинически достоверными предикторами течения периоперационного периода являются нарушения на уровне микроциркуляции. Наиболее достоверными признаками являются: размер саккуляций, площадь капиллярного клубочка, резерв капиллярного кровотока, время полувосстановления кровотока после максимальной гиперемии и тип микроциркуляции.

Так у обследованных группы «CR» мы обнаружили размер саккуляций в 2,1 раза больше, чем в группе «S»; площадь капиллярного клубочка S_k в 2,9 раза. Резерв капиллярного кровотока на 14% выше, чем в группе «S», а значение периода T_6-T_5 в 1,7 раз. Дисциркуляторный тип микроциркуляции у больных группы «CR» встречался у 62,5% больных, а в группе «S» только у 13%.

	Группа «S»	Группа «CR»	P
Размер саккуляций, мкм	16,07 ± 1,52	34,22 ± 3,68	p < 0,05
S_k , мкм ²	88,65 ± 22,62	257,50 ± 112,40	p < 0,05
РКК, %	260,9 ± 12,29	299,0 ± 15,92	p < 0,05
T_6-T_5 , минуты	0,193 ± 0,017	0,322 ± 0,038	p < 0,05
Дисциркуляторный тип микроциркуляции	13%	62,5%	p < 0,05

На основании проведенных исследований мы можем заключить, что патологические изменения в системах жизнедеятельности организма больных с онкологической патологией легких раньше всего появляются на уровне микрогемодинамики и могут служить предикторами осложненного течения периоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. У больных раком легкого имеются нарушения в системе микроциркуляции. Эти нарушения могут быть выявлены до появления глубоких расстройств на уровне других систем жизнеобеспечения.
2. Прогностическую ценность для определения благоприятного или неблагоприятного исхода оперативного вмешательства имеют нарушения таких показателей микроциркуляции как: размер саккуляций (варикозные расширения посткапиллярных венул), площадь капиллярных клубочков, резерв ка-

пиллярного кровотока, время полувосстановления кровотока после максимальной гиперемии и тип микроциркуляции.

- 3 Больные с сочетанием сакуляций размером от 8 до 22,8 мкм, площади капиллярного клубочка от 65,2 до 95,4 мкм, резерва капиллярного кровотока от 260 до 300%, периода T₆-T₅ от 0,250 до 0,300 минут, нормоциркуляторный или гиперемический тип микроциркуляции имеют умеренное нарушение микроциркуляции и не входят в группу повышенного риска по развитию периперационных осложнений.
4. Больные с сочетанием сакуляций размером от 29 мкм и выше, площади капиллярного клубочка от 96 мкм и выше, резерва капиллярного кровотока выше 300%, периода T₆-T₅ больше 0,300 минут и дисциркуляторный тип микроциркуляции имеют выраженное нарушение микроциркуляции и принадлежат к группе повышенного риска по развитию периперационных осложнений.
5. Исследования микроциркуляции наряду с общеклиническими методами позволяют в предоперационном периоде выявить группу больных повышенного риска по развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных с онкологической патологией легких необходимо использовать такие диагностические методы, как биомикроскопия конъюнктивы глаза и лазерная доплеровская флоуметрия. Эти методы позволяют прижизненно, в естественных условиях, оценить морфологическое и функциональное состояние микроциркуляторного русла, возможность выявления и констатации глубины различных его нарушений.
- 2 С целью выявления групп риска с наибольшей вероятностью возникновения периперационных осложнений, требующих пристального внимания анестезиолога-реаниматолога и применения превентивных методов терапии следует учитывать следующие параметры нарушений микроциркуляторного русла: размер сакуляций, площадь капиллярного клубочка, резерв капиллярного кровотока, время полувосстановления кровотока после максимальной гиперемии и тип микроциркуляции.

- 3 Умеренные нарушения микроциркуляции позволяют не выделять больных раком легкого в группу повышенного риска по развитию осложнений в периоперационном периоде.
4. Выраженные нарушения микроциркуляции дают возможность выявить группу высокого риска по развитию периоперационных осложнений у больных раком легкого и тем самым влиять на исход заболевания, используя превентивные методы терапии

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рационализаторское предложение 32331 от 28.11.2003 «Способ диагностики периферического кровотока во время интраоперационной анестезии методом лазерной доплеровской флоуметрии» (соавт. Старцева Ю.В.)
2. Приоритетная справка № 2004100351 от 05.01.04 на изобретение «Способ прогнозирования нарушения ритма сердца у больных раком легкого в раннем послеоперационном периоде» (соавт. Черкасов В.А., Кон Е.М., Старцева Ю.В.).
3. Приоритетная справка № 2004108259 от 15.03.04 на изобретение «Способ прогнозирования нарушения ритма сердца у больных раком легкого в раннем послеоперационном периоде» (соавт. Старцева Ю.В.).
4. Приоритетная справка № 2004110278 от 29.03.04 на изобретение «Способ прогнозирования кардиореспираторных нарушений у больных раком легкого в раннем послеоперационном периоде» (соавт. Черкасов В.А., Кон Е.М., Старцева Ю.В.).
5. Влияние анестетиков на микроциркуляцию у больных при вводимом наркозе. // В кн.: Материалы научной сессии. – Пермь-Ижевск, 2004. – С. 360-361 (соавт. Кон Е.М., Старцева Ю.В.).
6. Периферическая гемодинамика и нарушение сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого. // В кн.: IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 333-345.

7. Интеллектуальный продукт № 7320300232 от 28.11.03 «Способ определения действия анестетика на периферическую гемодинамику при вводимом наркозе у больных раком легкого»
8. Интеллектуальный продукт № 73200400071 от 26.03.04 «Классификация типов микроциркуляции у больных раком легкого»
9. Старцева Ю.В., Черкасов В.А., Сулимова Н.А. Диагностика состояния микроциркуляторного русла у пациентов хирургического стационара// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004 г. том 4. № 12. С. 88-92.
10. Старцева Ю.В., Сулимова Н.А. Роль микроциркуляторных нарушений в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных раком легкого// Ангиология и сосудистая хирургия 2004 г. том 10. № 3. С. 22-23.
11. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком легкого после радикальных оперативных вмешательств и роль эндотелиальной дисфункции. // В кн.: Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. – Москва, 2005. – С. 137-138 (соавт. Старцева Ю.В., Черкасов В.А., Плаксин С.А.).
12. Старцева Ю.В., Сулимова Н.А. Комплексный подход к оценке состояния микроциркуляции у пациентов хирургической клиники// Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике. Материалы V научно-практической конференции. Санкт-Петербург. 2005. С. 130-131.
13. Эндотелиальная дисфункция как ранний признак SIRS при раке легкого. // В кн.: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Дифференциальная диагностика и лечение рака легкого». – Пермь, 2004. – С. 62-66 (соавт. Кон Е.М., Старцева Ю.В.).

05-14044

РНБ Русский фонд

2006-4

10492