

На правах рукописи

Самутина Ольга Николаевна

**УЛЬТРАЗВУК И МИКРОВОЛНЫ МИЛЛИМЕТРОВОГО
ДИАПАЗОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ИММУНОДЕФИЦИТОВ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.00.51 – восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

МОСКВА – 2009

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Бобровницкий И.П.

доктор медицинских наук, профессор Гризайд Ю.М..

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Першин С.Б.

доктор медицинских наук, профессор Яшков А.В.

Ведущая организация:

ФГУ «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Защита диссертации состоится «26» сентября 2009 года
В 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.060.01
при ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курор-
тологии» (121069, Москва, Борисоглебский переулок, 9).

Автореферат разослан «20» сентября 2009г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор



В.К.Фролов

2009А
3037

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы многими авторами обращается внимание на увеличение частоты послеоперационных инфекций, связываемых ими с развитием у оперируемых больных вторичных иммунодефицитных состояний (Г.Н.Соловьев с соавт., 1987; В.М.Кагал, 1980; R.S.Schwartz, 1984). Эти состояния могут быть инициированы помимо патологии, явившейся причиной операции, тяжелой операционной травмой (И.В.Петрова с соавт., 1986-1995), до- и послеоперационным стрессом (В.А.Колобов с соавт., 1994), иммуноангибирующими эффектами медикаментозной терапии, в особенности, антибиотиков (С.М.Рачков, Б.М. Бекбергенов, 1991; Ю.М.Гринзайд, В.И.Мельникова, 1993). Медикаментозная иммуностимулирующая терапия указанных иммунодефицитов увеличивает количество ксенобиотиков, вводимых больным, обладает рядом побочных действий и не всегда эффективна (И.В.Петрова 1992, В.Ю.Мартов 2001). Более целесообразно в этом аспекте применение физических факторов. Экспериментальными исследованиями Ю.М.Гринзайда (1986-1995), Л.П.Сизякиной (1987-1989), Л.Ю.Бабина (1992-1993), Н.И.Демешко (1992-1994), Sahin O. et al. (2004), Bertuglia S. (2007), Paliwal S, Vuragotri S. (2008) показано, что в целях направленной иммуномодуляции можно использовать ультразвук низкой мощности. В экспериментальных работах В.И.Говалло с соавт. (1991), Н.Д.Полушиной и В.И.Мельниковой (1993-1994), Ю.М.Гринзайда и Н.И.Демешко (1995), показаны иммуномодулирующие свойства микроволн миллиметрового диапазона. Поэтому, с теоретических позиций, использование именно этих лечебных факторов перспективно для профилактики послеоперационных иммунодефицитов. Изложенное указывает на целесообразность планируемого клинического исследования.

Цель исследования:

Разработка новых эффективных технологий немедикаментозной профилактики постлапаротомических иммунодефицитных состояний (ИДС) для предупреждения инфекционных послеоперационных осложнений в хирургической клинике.

Задачи исследования:

1. Изучение закономерностей иммунопатологических сдвигов у больных в постлапаротомическом периоде.
2. Изучение механизмов иммунопрофилактического действия локальных фоно- и ММД-воздействий при однократных процедурах у людей.
3. Исследование курсового профилактического эффекта разработанных методик у больных с лапаротомией.
4. Изучение отдаленного эффекта предложенных лечебных методов.

Научная новизна:

Впервые установлено, что воздействие ультразвуком низкой мощности на область грудины предупреждает развитие послеоперационных иммунодефицитов, которые формируются в первую неделю после сложных полостных операций и сопровождаются выраженным лейкоцитозом, увеличением содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, резким падением всех факторов фагоцитоза и уровня фенотипических показателей. Выявлен оптимальный алгоритм реализации профилактического потенциала фонопроцедур на область грудины, который заключается в воздействии 1 раз в день, интенсивностью 0,05 Вт/см² и разовой экспозиции 30-90 секунд с числом процедур 4-6 на курс воздействия.

Установлено, что профилактический курс воздействия ультразвуком эффективно повышает уровень лимфоцитов, способствует нормализации содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, показатели фагоцитоза, начиная с 7 дня после операции, начинают прогрессивно возрастать, а через месяц после операции до нормальных значений восстанавливались показатели бласттрансформации.

Выявлено, что расширение поля воздействия ультразвуком (дополнительно на область поясницы) позволяет добиться выраженного профилактического эффекта при уменьшении числа процедур до 2-3, что существенно уменьшает время подготовки пациента к операции.

Доказано, что микроволны миллиметрового диапазона также оказывают

выраженное профилактическое действие в плане компенсации иммунодефицитных состояний в раннем послеоперационном периоде: превентивное воздействие этим физическим фактором на область рукоятки грудины, оказывает противовоспалительный эффект путем угнетения продукции провоспалительных простагландинов и интерлейкинов при усилении афферентной межклеточной сигнализации и активации реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Практическая значимость:

Разработаны принципиально новые методы первичной профилактики иммунодефицитов, развивающихся в первые дни после сложных полостных операций, путем превентивного воздействия ультразвука или микроволн миллиметрового на область грудины и поясницы, применение которых существенно снижает риск послеоперационных осложнений. Предложены алгоритмы оптимальных воздействий, позволяющих получить максимальный профилактический эффект в кратчайшие сроки. Доказана эффективность применения разработанных методик в клинической практике хирургических отделений. Разработаны пособия для практических врачей, утвержденные на федеральном уровне.

Положения выносимые на защиту

1. После сложных полостных хирургических операциях в организме пациентов наблюдается угнетение защитных функций организма, в частности – снижение фагоцитоза, угнетение продукции лимфоцитов, супрессия их активности, нарушение гуморальных взаимоотношений иммунологических реакций. Максимально эти нарушения проявляются в течение первой недели после операции.

2. Превентивное ежедневное кратковременное воздействие ультразвука низкой интенсивности на область рукоятки грудины общим количеством 4-6 процедур до операции способно предупредить наступление вышеуказанной иммуносупрессии или существенно уменьшить ее проявления. Уменьшение общего числа воздействий до 2-3 нивелирует профилактический эффект ультразвука. В этом случае сокращение сроков предоперационной подготовки мо-

жет быть обеспечено путем увеличения поля ежедневного воздействия ультразвуком, включив в него область поясницы. Альтернативным вариантом при индивидуальной плохой переносимости ультразвука является воздействие на область рукоятки грудины микроволнами миллиметрового диапазона при общем числе процедур - 4-6 на курс. Этот вариант практически не уступает соответствующей технологии фонопрофилактики по эффективности.

3. Механизмами иммунопрофилактического действия перечисленных физических факторов является угнетение продукции провоспалительных простагландинов и интерлейкинов (фактор некроза опухолей) при усилении афферентной межклеточной сигнализации (интерлейкины 1 и 6), активации реакций клеточного (интерлейкин 4) и гуморального (интерлейкин 4) иммунитета.

Внедрение результатов исследования

Методики КВЧ и фонопрофилактики послеоперационных иммунодефицитов в настоящее время применяются в 1 хирургическом отделении ГУЗ КЦСВМП № 2 г.Пятигорска, хирургическом отделении госпиталя МСЧ УФСБ по Ставропольскому краю (г.Кисловодск), в больнице Красноярского Научного центра СО РАН, в Красноярском краевом госпитале для ветеранов войн.

Апробация результатов исследований

Материалы исследований доложены на научно-практической конференции, посвященной 20-летию кафедры физиотерапии восстановительной медицины и курортной реабилитации факультета последипломного образования ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» (июнь 2006 г., г. Ессентуки); на межкафедральном заседании ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» (12.11.08. сан. им. М.Ю.Лермонтова, г. Пятигорск).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов, практические рекомендации, списка использованной литературы (298 наименований), изложена на 118 страницах компьютерного текста, включает 14 таблиц и 13 рисунков и приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Под наблюдением находилось 119 больных, получавших плановое оперативное лечение на базе отделения общей хирургии 1 городской больницы г. Пятигорска (зав. отделением – к.м.н. А.Ю.Василенко). У пациентов применялись следующие исследовательские технологии: определение содержания лейкоцитов в крови, полисегментоядерных нейтрофилов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-супрессоров, Т-хелперов методами розеткообразования и иммунофлуоресцентным, лейкоформула, реакция бласттрансформации лимфоцитов на ФГА и Кона, ЦИК (по методике В.Гашковой с соавт.), фагоцитарных функций нейтрофилов (по методике Иванова и Чухловина), уровней иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови (по методу Манчини). У части больных было изучено содержание в сыворотке крови интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Все обследованные были разделены на группы: 55 человек получали УЗ-терапию (13 мужчин, 42 женщины), 42 – ММД-терапию (5 мужчин, 37 женщины), контроль – 22 человека (10 мужчин, 12 женщин).

Технологии профилактики:

В качестве иммунокорректирующих факторов использованы ультразвук (УЗ) низкой мощности и микроволны миллиметрового диапазона (ММД). Профилактическое действие этих факторов в отношении послеоперационных иммунодефицитов было выявлено в экспериментах на лабораторных животных (Ю.М.Гринзайд, В.И.Мельникова, 2003-2005).

1. **Опытный комплекс УЗ (базовый вариант).** Под контролем параметров иммунного статуса, начиная с первого дня госпитализации до дня плановой операции, ежедневно оказывали воздействие ультразвуком на область рукоятки грудины по лабиальной методике через вазелиновую или глицериновую среду при интенсивности $0,05 \text{ Вт/см}^2$, разовой экспозиции 120-150 секунд, при общем числе процедур - 4-6 на курс через день, после чего больному проводилось необходимое оперативное вмешательство.

2. **Опытный комплекс ММД.** Под контролем параметров иммунного статуса, начиная с первого дня госпитализации до дня плановой операции, ежедневно воздействовали микроволнами миллиметрового диапазона от аппарата Явв-1 при длине волны 7,1 мм на область рукоятки грудины при разовой экспозиции 3-5 минут, при общем числе процедур - 5-6 на курс ежедневно, после чего больного направляли на операцию.

По возрасту количество больных в группах распределялось следующим образом:

с УЗ-терапией – до 44 лет – 12, 45-59 – 18 и старше 60 лет – 25 человек;
с ММД-терапией – до 44 лет – 9, 45-59 – 13 и старше 60 лет – 20 человек;
контроль – до 44 лет – 5, 45-59 – 11 и старше 60 лет – 6 человек.

Подразделение на контрольные и основные группы проведено с учетом общего распределения больных (пол, возраст, заболевание). Поводами к плановому оперативному лечению были: желчнокаменная болезнь (у большинства больных), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, обострения хронических холецистопанкреатитов.

При определении иммунного статуса до операции у всех больных отклонений от нормы не обнаружено.

В качестве контрольной группы нами проведено исследование 22 больных, получавших оперативное лечение на базе хирургического отделения 1 городской больницы г. Пятигорска.

Было проведено мониторирование иммунного статуса до операции и в ходе послеоперационного периода у пациентов контрольной группы (без профилактического воздействия) на 3-й, 7-й и 60-й дни после операции (табл. 1.).

На 3-ий день после операции обращал внимание выраженный лейкоцитоз, увеличение числа полисегментоядерных лейкоцитов в крови, выраженная лимфопения, отчетливая тенденция к увеличению содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов. Особое внимание привлекало резкое падение всех факторов фагоцитоза – ФАЛ, ФИЛ и ПЗФ. Существенно снизились в

эти сроки и уровни фенотипических показателей: E-РОКо и CD3+, E-РОКтр. И CD4+, E-РОКа, E-РОКм.

Таблица 1

Динамика показателей иммунного статуса после операции у больных

Тест	До операции		3 день п/о		7 день п/о		2 месяца п/о		P
	М	m	М	m	М	m	М	m	
Лейк	7,69	0,58	9,49	0,83	9,83	0,71	8,99	0,56	$P_{1,2}>0,05, P_{1,3}<0,05, P_{1,4}>0,1$
ЛФ	38,09	2,75	30,45	2,06	29,55	1,57	32,36	2,04	$P_{1,2}<0,05, P_{1,3}<0,02, P_{1,4}>0,1$
ПСЯ	53,55	2,64	62,55	2,02	63,18	1,41	58,64	2,28	$P_{1,2}<0,01, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}>0,1$
ЦИК	20,00	4,14	29,32	3,26	30,91	2,15	26,82	2,02	$P_{1,2}>0,05, P_{1,3}<0,05, P_{1,4}>0,1$
Лизоцим	10,12	0,88	10,04	1,12	9,18	0,76	8,26	0,49	$P_{1,2}>0,9, P_{1,3}>0,4, P_{1,4}>0,05$
ФАЛ	59,00	2,20	44,73	2,85	41,13	2,44	45,00	3,16	$P_{1,2}<0,01, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,01$
ФИЛ	1,98	0,15	1,55	0,13	1,27	0,10	1,50	0,17	$P_{1,2}<0,05, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,05$
ПЗФ	51,87	3,15	41,75	2,57	35,78	2,02	41,44	3,42	$P_{1,2}<0,02, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,05$
CD3+	67,32	1,38	61,41	1,47	58,91	1,33	62,32	1,46	$P_{1,2}<0,01, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,02$
CD4+	59,55	2,28	50,73	2,09	42,77	1,93	46,09	2,33	$P_{1,2}<0,01, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,01$
CD19+	19,64	1,22	16,73	0,98	14,86	1,04	15,82	1,21	$P_{1,2}>0,05, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,05$
IgG, г/л	11,58	0,36	12,37	0,52	12,99	0,58	12,72	0,55	$P_{1,2}>0,2, P_{1,3}<0,05, P_{1,4}>0,05$
IgA, г/л	1,63	0,07	1,49	0,07	1,34	0,07	1,30	0,06	$P_{1,2}>0,1, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,001$
IgM, г/л	1,59	0,24	1,44	0,22	1,33	0,22	1,34	0,21	$P_{1,2}>0,6, P_{1,3}>0,4, P_{1,4}>0,4$
ИСРБТЛфга	2,98	0,30	2,56	0,23	2,64	0,38	2,16	0,17	$P_{1,2}>0,2, P_{1,3}>0,4, P_{1,4}<0,05$
ИСРБТЛко-на	0,35	0,07	0,29	0,06	0,26	0,05	0,24	0,05	$P_{1,2}>0,5, P_{1,3}>0,2, P_{1,4}>0,2$
НСТ	2,85	0,20	2,61	0,19	2,49	0,17	2,69	0,23	$P_{1,2}>0,3, P_{1,3}>0,1, P_{1,4}>0,5$

Содержание в крови иммуноглобулинов основных классов, лизоцима, а также уровни РБТЛ и НСТ не претерпевали в эти сроки существенных изменений, хотя определенная тенденция к снижению уровней бласттрансформации и НСТ имела место.

На 7 день выявлено еще большее возрастание лейкоцитоза, содержания в крови полисегментоядерных лейкоцитов, дальнейшее падение содержания лимфоцитов в крови

Отмечено еще большее снижение уровня фенотипических показателей ($P < 0,01-0,001$). Показатели бласттрансформации и иммуноглобулинемии оставались малодинамичными.

Даже через 2 месяца после операции сохранялись выраженные следовые свидетельства иммунопатологии: значительное и стойкое снижение уровня показателей фагоцитоза ($P < 0,05-0,001$) и фенотипических показателей лимфоцитов ($P < 0,05-0,001$), а также бласттрансформации на ФГА ($P < 0,05$), в том числе – тенденции к лейкоцитозу и лимфопении.

Таким образом, в контрольной группе после операции имело место прогрессирующее снижение уровня лимфоцитов в крови (рис. 1), резкое нарастающее содержание в ней циркулирующих иммунных комплексов, снижение концентрации в ней лизоцима, резкое угнетение фагоцитоза (сохраняющееся через 2 месяца после операции), снижение фенотипических параметров (Е-РОК общих, теофиллинрезистентных, активных, мышинных), прогрессирующее снижение содержания в крови иммуноглобулинов классов А и М, резкое прогрессирующее угнетение бласттрансформации как на фитогемагглютнинин (БФГА), так и на конканавалин А (БКНА).

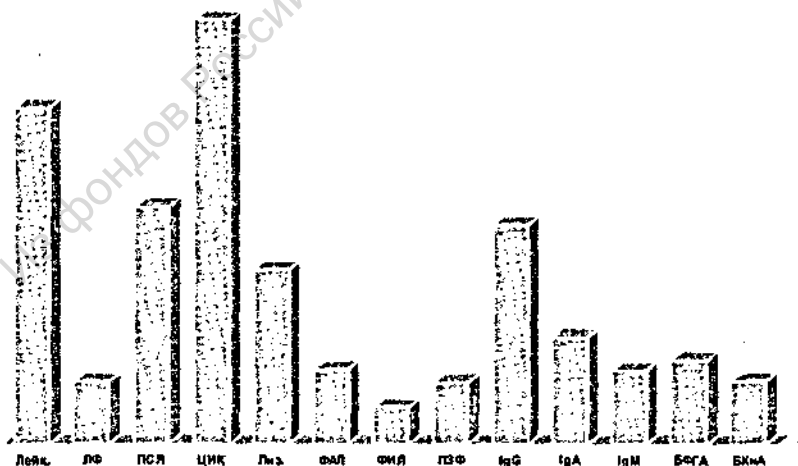


Рис. 1. Мониторинг иммунного статуса у пациентов контрольной группы

55 больным до операции назначались профилактические процедуры ультразвука. В группе больных, получавших процедуры ультразвука, дополнительно проведено наблюдение однократного иммунологического эффекта физического фактора. Разовая процедура ультразвука на область рукоятки грудины интенсивностью $0,05 \text{ Вт/см}^2$ экспозицией 60-120 секунд, как выяснилось, сама по себе обладает иммуностимулирующим эффектом.

Под ее влиянием содержание лейкоцитов в крови повышается почти в 2 раза ($P < 0,001$), лимфоцитов – в 1,3 раза ($P < 0,02$), количество циркулирующих иммунных комплексов в крови практически не менялось, фагоцитоз возрастал, в среднем на 10%, несколько увеличивалось содержание в крови Е-розеткообразующих клеток разных фенотипов, на 30-40% усиливалась бласттрансформация лимфоцитов.

Предварительное назначение 4-6 ультразвуковых процедур ежедневно существенным образом изменило вышеописанную картину (табл. 2). Уровень лимфоцитов в крови к 3-ьему дню после операции незначительно снизился, а, начиная с 7-ого дня начал прогрессирующе возрастать. Уровень в крови ЦИК на 3-ий день незначительно возрос, к 7-ому дню нормализовался, к 60-ому дню – снизился вдвое. Показатели фагоцитоза незначительно снижались на 3-ий день после операции, но, начиная с 7-го дня, начали прогрессирующе возрастать. Фенотипические показатели в первые дни после операции существенно не менялись, к 60-ому дню – возросли. К этому сроку восстановились уровни показателей бласттрансформации. В отличие от контроля, падение уровня иммуноглобулинов основных классов после операции не наблюдалось.

Таким образом, предварительное воздействие на область грудины ультразвука низкой мощности, в определенной мере, предупреждает развитие послеоперационной иммуносупрессии или существенно уменьшает ее выраженность.

Однако проблема заключается в том, что немногие пациенты из планового хирургического контингента проходят предоперационную подготовку в стационаре в течение 4-6 дней.

Таблица 2

Профилактические эффекты ультразвука

Тест	До операции		После операции		3 день п/о		7 день п/о		2 месяца п/о		P
	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	
Лейк	8,69	0,46	10,35	0,37	11,19	0,35	10,05	0,36	8,82	0,30	$P_{1,2}<0,01, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}<0,05, P_{1,5}>0,8$
ЛФ	35,36	1,71	38,04	1,66	26,75	1,52	35,24	1,61	41,80	1,23	$P_{1,2}>0,2, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}>0,9, P_{1,5}<0,01$
ПСЯ	54,78	1,74	54,36	1,61	63,56	1,38	56,49	1,55	51,40	1,24	$P_{1,2}>0,8, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}>0,4, P_{1,5}>0,1$
ЦИК	27,55	1,72	27,45	1,47	44,55	2,18	34,18	1,78	20,91	1,30	$P_{1,2}>0,9, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}<0,01, P_{1,5}<0,01$
Лизоцим	8,29	0,41	9,07	0,44	6,44	0,31	7,61	0,30	7,63	0,30	$P_{1,2}>0,1, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}>0,1, P_{1,5}>0,1$
ФАЛ	51,97	1,43	54,52	1,32	36,90	1,59	46,99	1,51	53,84	1,85	$P_{1,2}>0,1, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}<0,02, P_{1,5}>0,4$
ФИЛ	1,66	0,09	1,67	0,09	1,04	0,06	1,41	0,08	2,07	0,11	$P_{1,2}>0,9, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}<0,05, P_{1,5}<0,01$
ПЗФ	43,66	1,26	48,05	1,27	32,74	1,20	43,48	1,61	52,91	1,96	$P_{1,2}<0,02, P_{1,3}<0,001, P_{1,4}>0,9, P_{1,5}<0,001$
CD3+	64,87	1,55	69,78	1,07	64,83	1,07	66,56	1,29	70,22	0,81	$P_{1,2}<0,02, P_{1,3}>0,9, P_{1,4}>0,4, P_{1,5}<0,01$
CD4+	57,78	2,09	63,56	1,42	58,39	1,37	59,50	1,22	66,33	0,95	$P_{1,2}<0,05, P_{1,3}>0,8, P_{1,4}>0,4, P_{1,5}<0,01$
CD19+	18,89	0,85	20,50	0,74	18,39	0,89	19,61	0,78	24,61	1,61	$P_{1,2}>0,1, P_{1,3}>0,6, P_{1,4}>0,5, P_{1,5}<0,01$
IgG, г/л	10,96	0,36	11,76	0,38	9,77	0,38	11,15	0,36	10,84	0,29	$P_{1,2}>0,1, P_{1,3}<0,05, P_{1,4}>0,7, P_{1,5}>0,8$
IgA, г/л	1,45	0,04	1,58	0,05	1,31	0,06	1,46	0,06	1,54	0,05	$P_{1,2}<0,05, P_{1,3}>0,05, P_{1,4}>0,8, P_{1,5}>0,1$
IgM, г/л	1,01	0,05	1,18	0,05	0,92	0,05	1,05	0,04	1,13	0,04	$P_{1,2}<0,02, P_{1,3}>0,1, P_{1,4}>0,5, P_{1,5}>0,05$
НСРБТЛфа	1,85	0,10	1,87	0,12	1,44	0,09	1,46	0,08	1,73	0,10	$P_{1,2}>0,9, P_{1,3}<0,01, P_{1,4}<0,01, P_{1,5}>0,3$
НСРБТЛкюА	0,55	0,07	0,63	0,08	0,35	0,06	0,61	0,09	0,58	0,08	$P_{1,2}>0,5, P_{1,3}<0,05, P_{1,4}>0,6, P_{1,5}>0,8$
НСТ	2,33	0,15	2,51	0,15	1,83	0,14	2,08	0,14	2,40	0,15	$P_{1,2}>0,4, P_{1,3}<0,02, P_{1,4}>0,2, P_{1,5}>0,7$

Большинство больных проходит плановую госпитализация за 2-3 дня до операции. Попытка уменьшить количество процедур при данной технологии до 2-3 приводила к существенному снижению эффективности профилактики. Поэтому была разработана усовершенствованная технология, направленная на реализацию эффективной фонопрофилактики в условиях уменьшенного количества процедур (табл. 3, 4).

Таблица 3

Сравнительная динамика иммунологических показателей после операции при различных технологиях фонопрофилактики

Тест	Ед.	1. Без фонопрофилактики					2. УЗ на область грудины (4-6 процедур)				
		Д/о		7-ой день п/о		Р	Д/о		7-ой день п/о		Р
		М	т	М	т		М	т	М	т	
Лейк	х10 ⁹ кл/л	7,1	0,74	10,6	0,67	<0,01	6,52	0,73	8,91	0,41	>0,05
ЛФ	%	37,3	2,7	25,5	1,34	<0,001	38,6	3,37	45,1	2,25	>0,2
ПСЯ	%	55	2,89	66,1	1,48	<0,001	52,1	3,75	48,4	2,6	>0,5
ЦИК	ед.	17,4	2,34	30,5	1,94	<0,001	22,3	1,37	19,7	1,86	>0,3
Лиз.	мкг/мл	10,9	0,86	11,1	0,91	>0,9	9,76	0,51	8,95	0,33	>0,2
ФАЛ	%	55,4	2,73	40	2,45	<0,001	52,7	2,81	56,8	1,75	>0,3
ФИЛ	ед.	1,92	0,16	1,17	0,079	<0,001	1,68	0,15	1,93	0,16	>0,3
ПЗФ	%	52,2	2,36	35,6	2,02	<0,001	47,6	2,46	54,1	2,28	>0,05
IgG	г/л	11,9	0,67	13,7	0,67	>0,05	12,8	0,52	12,9	0,54	=0,9
IgA	г/л	2,43	0,44	1,98	0,41	>0,5	1,75	0,06	1,74	0,07	>0,9
IgM	г/л	1,87	0,45	1,34	0,41	>0,4	1,33	0,11	1,29	0,1	>0,8
БФГА	ед.	3,18	0,31	2,38	0,21	<0,02	2,09	0,36	1,78	0,25	>0,5
БКнА	ед.	0,45	0,074	0,31	0,058	>0,2	0,29	0,056	0,24	0,042	>0,5

Увеличение экспозиции воздействия на область грудины приводило к негативным последствиям - выходу незрелых клеток в циркуляцию, в связи с чем для усиления эффекта физического фактора во время процедуры использовано дополнительное поле воздействия ультразвука – область надпочечников.

Для уточнения эффективности новой предлагаемой технологии дополнительно исследовано 11 больных, получавших 2-3 профилактические фонопроцедуры на область грудины и 21 пациент, которому указанные 2-3 процедуры назначались на две области – грудины и поясницы.

Таблица 4

Сравнительная динамика иммунологических показателей после операции при различных технологиях фонопрофилактики

Тест	Ед.	3. УЗ на область грудины (2-3) процедуры					4. УЗ на область грудины и поясницы (2-3) процедуры				
		До операции		7-ой день п/о		Р	До операции		7-ой день п/о		Р
		М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейк	х10 ⁹ кл/л	7,85	1,07	7,77	0,62	>0,8	9,21	0,57	9,44	0,26	>0,05
ЛФ	%	48,3	3,73	37,6	3,39	<0,05	31	2,85	39,5	2,70	>0,2
ПСЯ	%	42,0	3,02	50,0	1,93	<0,05	57,7	3,02	51,9	2,59	>0,5
ЦИК	ед.	25,4	2,90	28,6	1,52	>0,3	39,4	2,01	30,9	1,93	>0,3
Лиз.	мкг/мл	8,20	0,48	8,84	0,64	>0,5	6,87	0,39	7,54	0,33	>0,2
ФАЛ	%	66,4	4,56	50,4	3,96	<0,01	46,9	2,32	51,6	1,67	>0,3
ФИЛ	ед.	1,93	0,19	1,26	0,11	<0,003	1,39	0,13	1,72	0,12	>0,3
ПЗФ	%	50,8	3,12	39,8	3,00	<0,01	41,2	1,95	53,1	1,75	>0,05
IgG	г/л	12,6	1,06	12,8	0,98	>0,8	10,9	0,42	11,5	0,29	=0,9
IgA	г/л	1,44	0,15	1,24	0,13	>0,3	1,36	0,06	1,62	0,09	>0,9
IgM	г/л	1,00	0,14	0,82	0,11	>0,3	0,83	0,05	1,00	0,04	>0,8
БФГА	ед.	1,69	0,19	1,42	0,14	>0,2	1,37	0,10	1,36	0,08	>0,5
БКнА	ед.	0,48	0,11	0,38	0,09	>0,5	1,34	0,07	1,47	0,08	>0,5

У пациентов, которым, согласно новому способу, воздействие осуществлялось на грудную и поясничную при сокращенном до 2-3 количестве процедур к 7-ому дню уровень лейкоцитов и содержание лимфоцитов и полисегментоядерных нейтрофилов в крови, показатели фагоцитоза были нормальными, как и уровни ЦИК, иммуноглобулинов основных классов, а также показатели бласттрансформации. Следовательно, увеличение поля воздействия ультразвука позволяет достигнуть его иммунопрофилактического эффекта более быстро, что дает возможность проводить дооперационную подготовку больных в более короткие сроки. Следует отметить, что в ряде случаев указанная фонопрофилактика оказалась недостаточно действенной. Чаще всего это было связано с индивидуальными реакциями на ультразвук

Поэтому были предприняты экспериментальные исследования для поиска более эффективного иммунопрофилактического фактора. Этим фактором оказались микроволны миллиметрового диапазона (ММД).

Мы пронаблюдали 23 больных, преимущественно с желчнокаменной болезнью, проходивших плановое лечение в отделении общей хирургии 1-ой городской больницы г. Пятигорска.

Для анализа механизмов влияния изучаемых факторов на иммунный статус дополнительно при помощи иммуноферментных технологий исследованы уровни ряда интерлейкинов в крови – фактора некроза опухолей (TNF) в пг/мл, интерлейкинов 1 α (IL-1), 2 (IL-2), 4 (IL-4), 6 (IL-6) – в пг/мл. В группе больных, получавших процедуры ММД, дополнительно проведено наблюдение однократного иммунологического эффекта физического фактора (рис. 2-5). Контрольные темпоральные точки исследования: 1 – до процедуры, 2 – после процедуры, 3 – на 3 день после операции, 4 – на 7 день после операции.

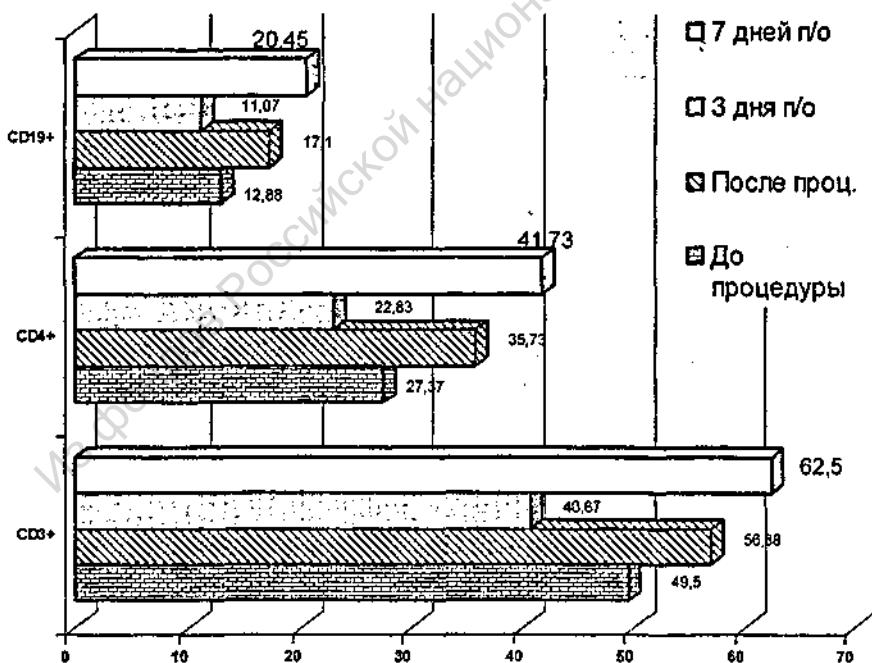


Рис. 2. Действие факторов ММД-профилактики после операции.
Фенотипические показатели: CD3+, CD4+, CD19+

Иммунный пейзаж после процедуры выглядел следующим образом: лейкоциты снизились с $14,19 \pm 0,42 \times 10^{12}$ до $12,09 \pm 0,23 \times 10^{12}$ кл/л ($P < 0,001$), лимфоциты существенно повысились с $28,22 \pm 1,43$ до $37,22 \pm 1,49\%$ ($P < 0,001$), ЦИК существенно понизился с $45,38 \pm 1,85$ до $36,13 \pm 1,66$ ед. ($P < 0,001$), ФАЛ существенно повысился с $38,96 \pm 1,64$ до $46,42 \pm 1,37\%$ ($P < 0,001$), ФИЛ повысился с $1,43 \pm 0,08$ до $1,81 \pm 0,08$ ед. ($P < 0,002$), ПЗФ повысился с $36,96 \pm 1,31$ до $45,29 \pm 1,12\%$ ($P < 0,001$), также повысились и уровни фенотипических показателей: CD3+ – с $49,50 \pm 1,19$ до $56,88 \pm 1,10\%$ ($P < 0,001$), CD4+ — с $27,37 \pm 1,13$ до $35,73 \pm 1,31\%$ ($P < 0,001$), CD19+ — с $12,88 \pm 0,48$ до $17,10 \pm 0,45\%$ ($P < 0,001$). Содержание в крови иммуноглобулинов основных классов, лизоцима а также уровни РБТЛ и НСТ не претерпевали после процедуры существенных изменений, хотя определенная тенденция к повышению уровней бласттрансформации и НСТ имела место.

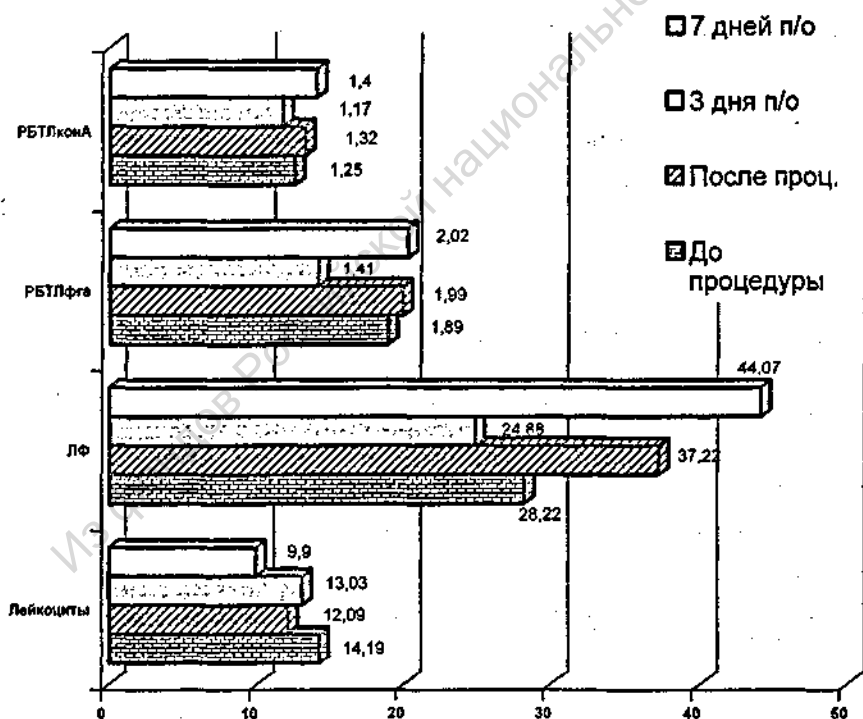


Рис. 3. Действие факторов ММД-профилактики после операции.
Клеточные показатели: Лейкоциты, ЛФ, РБТЛфа, РБТЛкона

На 3-й день все показатели снизились по сравнению с показателями до процедуры: лейкоциты немного снизились до $13,03 \pm 0,34 \times 10^{12}$ кл/л ($P < 0,05$), лимфоциты снизились до $24,88 \pm 1,20\%$, ЦИК снизился до $43,13 \pm 1,93$ ед., снизился ФАЛ до $30,99 \pm 1,18\%$ ($P < 0,001$), снизился ФИЛ до $1,15 \pm 0,05$ ед. ($P < 0,01$), существенно снизился ПЗФ до $29,38 \pm 1,05\%$ ($P < 0,001$), также снизились и уровни фенотипических показателей: CD3+ до $40,67 \pm 1,39\%$ ($P < 0,001$), CD4+ до $22,83 \pm 0,77\%$ ($P < 0,002$), CD19+ до $11,07 \pm 0,34\%$ ($P < 0,01$). Снизились IgG до $11,37 \pm 0,40$, IgA до $1,15 \pm 0,04$, IgM до $0,99 \pm 0,02$ ($P < 0,05$), РБТЛфа до $1,41 \pm 0,07$ ($P < 0,001$), РБТЛкона до $1,17 \pm 0,06$, НСТ до $1,56 \pm 0,08$ ($P < 0,001$). Одним словом, все показатели снизились.

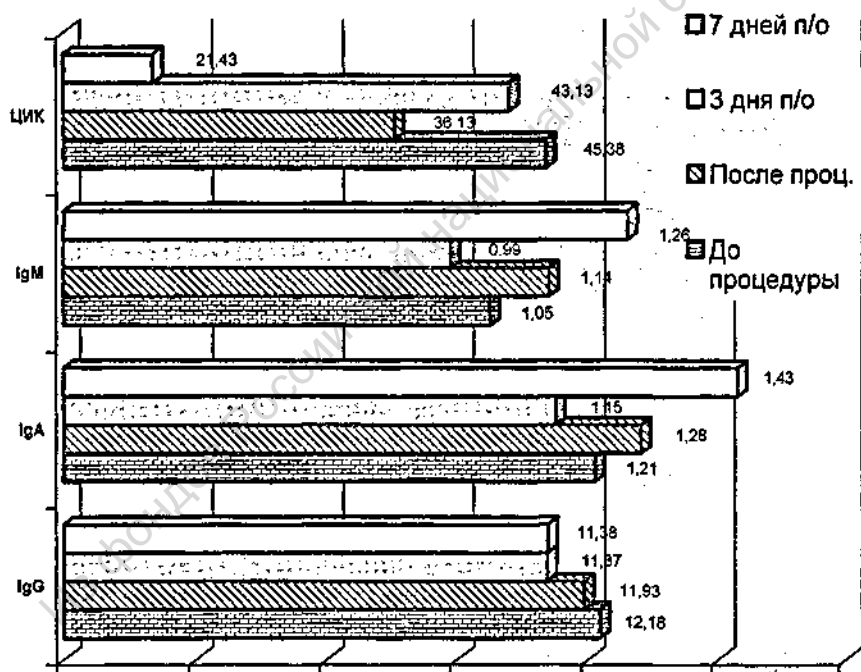


Рис. 4. Действие факторов ММД-профилактики после операции.
Гуморальные показатели: IgG, IgA, IgM, ЦИК

На 7 день констатировано существенное уменьшение лейкоцитов в крови до $9,90 \pm 0,21 \times 10^{12}$ кл/л ($P < 0,001$), значительное увеличение числа лимфоцитов до $44,07 \pm 1,10\%$ ($P < 0,001$), снижение более чем в 2 раза уровня ЦИК – до

21,43±1,06 ед. (P<0,001), выраженное увеличение ФАЛ до 54,38±1,26% (P<0,001), ФИЛ до 2,27±0,08 ед. (P<0,001) и ПЗФ до 55,65±1,18% (P<0,001). Также существенно увеличились уровни фенотипических показателей: CD3+ до 62,50±0,80% (P<0,001), CD4+ до 41,73±1,53% (P<0,001), CD19+ до 20,45±0,71% (P<0,001). Незначительно уменьшился уровень в крови IgG до 11,38±0,15 (P<0,02), незначительно увеличился IgA до 1,43±0,05 (P<0,001), увеличился IgM до 1,26±0,03 (P<0,001), незначительно активировались РБТЛфа до 2,02±0,11 и РБТЛкона до 1,40±0,06 (P<0,001), увеличился показатель НСТ до 2,35±0,09.

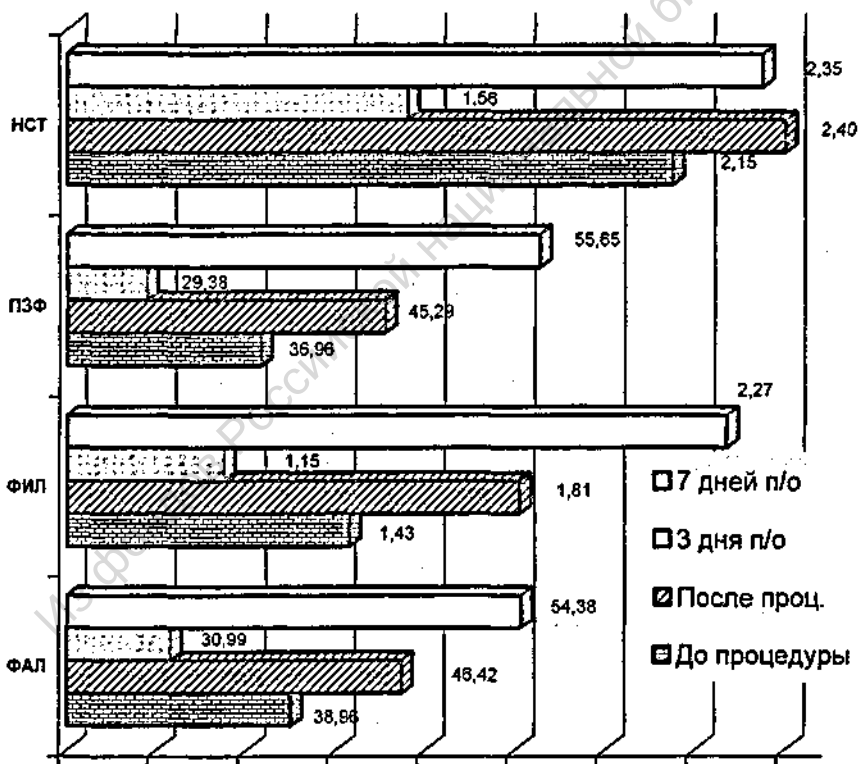


Рис. 5. Действие факторов ММД-профилактики после операции.
Функциональные показатели: ФАЛ, ФИЛ, ПЗФ, НСТ

Один из механизмов феномена профилактического воздействия физическими факторами на область рукоятки грудины – его противовоспалительная активность путем угнетения продукции провоспалительных простагландинов и интерлейкинов (фактор некроза опухоли) при усилении афферентной (интерлейкина 1, 6) межклеточной сигнализации и активации реакций клеточного (ИЛ-2) и гуморального (ИЛ-4) иммунитета (табл. 5).

Таблица 5

ММД иммунологические показатели общая группа

Тест	До операции			После операции			3 день п/о			7 день п/о			P
	М	m	n	М	m	n	М	m	n	М	m	n	
ФНО	66,79	1,65	28	59,21	1,29	28	65,14	1,43	28	59,18	1,31	28	$P_{1,2}<0,001, P_{1,3}>0,4, P_{1,4}<0,001$
IL1	10,39	0,30	28	13,32	0,58	28	11,16	0,59	28	13,76	0,62	28	$P_{1,2}<0,001, P_{1,3}>0,2, P_{1,4}<0,001$
IL2	15,75	0,64	28	12,61	0,62	28	13,28	0,77	28	13,46	0,57	28	$P_{1,2}<0,001, P_{1,3}<0,02, P_{1,4}<0,01$
IL4	36,50	2,12	28	31,29	1,46	28	28,39	1,14	28	29,32	1,75	28	$P_{1,2}<0,05, P_{1,3}<0,002, P_{1,4}<0,02$
IL6	14,22	0,45	28	11,91	0,45	28	15,01	0,95	28	12,98	1,21	28	$P_{1,2}<0,001, P_{1,3}>0,4, P_{1,4}>0,3$

Анализ влияния миллиметровых электромагнитных волн на содержание интерлейкинов в крови принес несколько неожиданные результаты. Так, под действием разовой процедуры до операции существенным образом снижалось содержание в крови одного из основных провоспалительных интерлейкинов – фактора некроза опухолей. Более того, его уровень в крови больных на 3 и 7 дни после операции не превышал исходного. Содержание в крови главного сигнала от макрофагов к Т-хелперам — интерлейкина 1 α — существенным образом возрастало как после первой процедуры микроволновой терапии, так и на 3-7 дни после операции. Концентрация в крови интерлейкинов 2,4 и 6 после разовой процедуры снижалась, а после операции это снижение, в основном, сохранялось. Таким образом, под влиянием ММД активировалась функция сигнальных иммуностимулирующих интерлейкинов с одновременным уменьшением провоспалительных мессенджеров.

ВЫВОДЫ

1. В первую неделю после сложных полостных операций в организме пациента формируется иммунодефицитное состояние, которое сопровождается выраженным лейкоцитозом, увеличением содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, резким падением всех факторов фагоцитоза и уровня фенотипических показателей. Эти изменения носят стойкий характер и даже через 2 месяца после операции сохраняются выраженные свидетельства иммунопатологии: значительное и стойкое снижение уровня показателей фагоцитоза и фенотипических показателей лимфоцитов, а также бласттрансформации, сохранялись тенденции к лейкоцитозу и лимфопении.

2. Механизмом феномена профилактического воздействия физическими факторами на область рукоятки грудины является инициация противовоспалительной активности путем угнетения продукции провоспалительных простагландинов и интерлейкинов (фактор некроза опухоли) при усилении афферентной (интерлейкины 1, 6) межклеточной сигнализации и активации реакций клеточного (интерлейкин 2) и гуморального (интерлейкин 4) иммунитета.

3. Предварительное воздействие на область грудины ультразвука низкой мощности предупреждает развитие послеоперационных иммунодефицитов или существенно уменьшает их выраженность. Минимальное число эффективных профилактических фонопроцедур: 1 раз в день на область рукоятки грудины при интенсивности $0,05 \text{ Вт/см}^2$ и разовой экспозиции 30-90 секунд в течение 4-6 дней. Уменьшение числа процедур до 2-3 без изменений параметров ультразвука ведет к исчезновению профилактического эффекта. Расширение поля воздействия ультразвуком, включая поясницу, дает возможность достигнуть эффективную профилактику уже после 2-3 процедур. Это позволяет сократить сроки дооперационной подготовки таких пациентов.

4. При плохой переносимости ультразвука альтернативным вариантом физиофилактики послеоперационной иммуносупрессии может быть превентивное воздействие микроволнами миллиметрового диапазона на область руко-

ятки грудины – при длине волны 7,1 мм, мощности 20 мВт, разовой экспозиции 2,5 минуты, при общем числе процедур - 4-6 на курс. Этот вариант по эффективности практически не уступает фонопрофилактике иммунодефицитных состояний.

5. В отдаленном периоде наблюдений (через 2 месяца после проведения операции) профилактические эффекты физических факторов проявлялись в пролонгированном регрессе явлений иммунодепрессии - к этому сроку восстановились до нормальных значений уровни показателей бласттрансформации и, в отличие от контроля, падения уровня иммуноглобулинов основных классов не наблюдалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Формирование постоперационных иммунодефицитных состояний, создающих предпосылки для развития различных осложнений после сложных полостных операций, может быть существенно замедлено или предотвращено при профилактических курсах воздействия на область грудины ультразвуком или микроволнами миллиметрового диапазона.

Показаниями для применения в качестве профилактического фактора ультразвука являются: состояние перед плановыми полостными операциями с использованием наркоза, антибиотиков, гемотрансфузий, особенно при повторных операциях со склонностями к иммунодефицитным состояниям, гнойным осложнениям – в тех случаях, когда сроки предоперационной подготовки составляют не менее 4-6 дней. Воздействие осуществляется следующим образом. Под контролем параметров иммунного статуса, за 5-7 дней до операции ежедневно оказывают воздействие ультразвуком на область рукоятки грудины по лабильной методике через вазелиновую или глицериновую среду при интенсивности $0,05 \text{ Вт/см}^2$, разовой экспозиции 120-150 секунд, при общем числе процедур 4-6 на курс соответственно сроку предоперационной подготовки.

В тех случаях, когда на предоперационную подготовку отводится не более 2-3 дней, данная методика изменяется следующим образом. Под контролем

параметров иммунного статуса, начиная с 3-4 дня до операции, оказывают ежедневное воздействие ультразвуком на область рукоятки грудины по лабиальной методике через вазелиновую или глицериновую среду при интенсивности 0,05 Вт/см², разовой экспозиции 120-150 секунд, а через 10 минут после этого – на область поясницы при интенсивности 0,05 Вт/см², разовой экспозиции 3-3,5 минуты, при общем числе процедур 2-3 на курс соответственно сроку предоперационной подготовки.

Если пациент плохо переносит ультразвуковые процедуры, применяется иная технология профилактики послеоперационных иммунодефицитных состояний, которая включает использование микроволн миллиметрового диапазона. Под контролем параметров иммунного статуса, начиная с первого дня госпитализации до дня плановой операции, ежедневно оказывают воздействие микроволнами миллиметрового диапазона на область рукоятки грудины от аппарата «Явь-1» при длине волны 7,1 мм, мощности 20,0 мВт, разовой экспозиции 2,5 минуты, при общем числе процедур 4-6 на курс, после чего больному проводится необходимое оперативное вмешательство.

Противопоказаниями к использованию этих медицинских технологий являются: ишемическая болезнь сердца II-IV функционального класса, тиреотоксикоз, недостаточность кровообращения II-III степени, мерцательная аритмия и другие выраженные нарушения сердечного ритма, активные формы туберкулеза легких, бронхоэктатическая болезнь, лейкоцитоз, лейкопения ниже 3 тыс.кл/мкл, анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. КВЧ-профилактика иммунодефицитов после лапароскопических операций холецистэктомии // Соавторы: Самутин, Н.М., Мельникова, В.И., Нестерев, Л.Д., Василенко, А.Ю. // IX международная конференция «Высокие технологии восстановительной медицины: профессиональное долголетие и качество жизни». 13-19 мая 2006 года Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского. - С.492-493.

2. К ВЧ-профилактика послеоперационных иммунодефицитов // Соавторы: Мельникова, В.И., Бобровницкий, И.П., Василенко, А.Ю.// Проблемы совершенствования медицинского образования и восстановительного лечения распространенных заболеваний Сборник тезисов и материалов научно-практической конференции, посвященной 20-летию кафедры физиотерапии, восстановительной медицины и курортной реабилитации факультета последипломного образования Ставропольской государственной медицинской академии, С. 258-264.

3. О механизмах фонопрофилактики послеоперационных иммунодефицитов // Соавторы: Гринзайд, Ю.М., Васи, В.А., Бобровницкий, И.П. //VI Международный конгресс «Современные проблемы эстетической медицины, дерматокосметологии и иммунореабилитологии», Паттайя, Таиланд 4-12 февраля 2006, С. 42-44.

4. Экспериментальное обоснование фоно- и КВЧ-профилактики послеоперационных иммунодефицитов // Соавтор: Мельникова, В.И.// VI Международный конгресс «ЗДРАВНИЦА-2007». –Уфа, 2007. - С. 50.

5. Ультразвук и микроволны миллиметрового диапазона в профилактике послеоперационных иммунодефицитов //Соавторы: Гринзайд, Ю.М., Бобровницкий, И.П., Мельникова, В.И. Демешко, Н.И.// Первый всероссийский съезд врачей восстановительной медицины РеаСпоМед 2007. –М., 2007. - С. 75-76.

6. Ультразвук в профилактике послеоперационных иммунодефицитов //Соавторы: Мельникова, В.И., Гринзайд, Ю.М., Самутин, Н.М.// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры, 2005. № 2. - С. 28-29.

7. Интерлейкиновые механизмы микроволновой профилактики послеоперационных иммунодефицитов //Соавторы: Мельникова, В.И., Бобровницкий, И.П., Гринзайд, Ю.М., Самутин, Н.М., Радченко, Е.В.// Материалы Международного конгресса «Здравница-2008» «Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии». –Москва, 2008. – С. 176.

8. Способ оценки эффективности иммунокорректирующего действия ультразвука в хирургической практике. //Соавторы: Гринзайд, Ю.М., Мельникова В.И., Василенко, А.Ю., Демешко, Н.И., Радченко, Е.В.// Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация, 2008. –№ 4. –С.53-55.

9. Микроволны миллиметрового диапазона в профилактике послеоперационных иммунодефицитов.//Соавторы: Мельникова, В.И., Бобровницкий, И.П., Гринзайд, Ю.М., Самутин, Н.М., Радченко, Е.В.// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры, 2008. - № 4. –С. 42-43.

2009A
3037
100-03057

Из фондов Российской национальной библиотеки

Заказ №167. Объем 1 т.л. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «Петрорус»

г. Москва, ул. Палиха-2а, тел. 250-92-06

www.postator.ru