



УДК: 616. 211/232-089: 615. 27. 004. 14

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

И. И. Акулич, А. С. Лопатин

*Центральная клиническая больница Медицинского центра
Управления делами Президента РФ, г. Москва
(Главный врач – проф. А. Т. Бронтвейн)*

В период бурного развития методов эндоназальной хирургии все большее значение для улучшения ее результатов приобретает качественная предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов. При хирургических вмешательствах в полости носа происходит существенное повреждение основных защитных барьеров слизистой оболочки носа. Так как при ринологических операциях стерильность операционного поля весьма условна, на процессы послеоперационного заживления всегда влияет воспаление, вызванное инфицированием раневых поверхностей, которому противостоит местная иммунная защита. Основные усилия хирургов традиционно направлены на совершенствование, как оперативной техники, так и методик тампонады, т. е. на минимизацию самой хирургической травмы. Другим направлением профилактики осложнений могло бы стать воздействие на механизмы местной иммунологической защиты слизистой оболочки. Известно, что применение антибиотиков в послеоперационном периоде не уменьшает количество осложнений. Кроме того, некоторые антибиотики дают прямо противоположный желаемому – иммуносупрессивный эффект [5].

Миндаликовые ниши, покрытые фибринозным налетом после удаления небных миндалин, являются богатой питательной средой для патогенных микроорганизмов. Иннервация глотки осуществляется ветвями тройничного, языкоглоточного, добавочного и блуждающего нервов, а также гортанно-глоточными ветвями верхнего шейного узла симпатического ствола. Раздражение нервных окончаний раневого поля бактериальными токсинами дает выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде. Учитывая, что у лиц с хроническим тонзиллитом уже изначально имеется местный иммунодефицит [3], для уменьшения болей и облегчения приема пищи в послеоперационном периоде в клинике широко применяют антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и орошение миндалин растворами анестетиков. В последние годы начали использовать новые топические препараты, обладающие обезболивающим и противовоспалительным действием.

В данной работе мы приводим результаты периоперационного применения двух известных иммуномодулирующих препаратов, которые, на наш взгляд, способствует более спокойному течению послеоперационного периода и профилактике инфекционных осложнений. Для подготовки больных к ринохирургическим вмешательствам применялся иммуномодулирующий препарат ИРС 19, который ранее успешно применялся для лечения острых и хронических риносинуситов [2]. Изучено влияние этого препарата на течение послеоперационного периода при внутриносовых операциях. Действие другого препарата – Имудона – изучено в послеоперационном периоде после двусторонней тонзиллэктомии. Активным действующим компонентом препарата является поливалентный антигенный комплекс, который соответствует антигенному составу возбудителей, наиболее часто вызывающих воспалительные заболевания полости рта и глотки. Имудон способствует увеличению числа иммунокомпетентных клеток, активирует фагоцитоз, повышает содержание секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне.



Пациенты и методы. В первое исследование было включено 40 пациентов с искривлением перегородки носа и хроническим гипертрофическим ринитом, которым были выполнены примерно одинаковые по объему хирургические вмешательства на перегородке носа и нижних носовых раковинах. Среди них было 36 мужчин и 4 женщины в возрасте от 18 до 65 лет. В исследуемую группу не вошли больные с сахарным диабетом и бронхиальной астмой. Пациентов распределяли на две группы случайным образом согласно протоколу рандомизации. Ведение послеоперационного периода осуществлялось по общепринятой методике: туалет полости носа, носовые души с физиологическим раствором и аминокaproновой кислотой. В комплекс лечения 20 пациентам (основная группа) был включен препарат ИРС 19: в течение 14 дней до операции по одной дозе в каждый носовой ход 2 раза в день и затем в течение 5 дней после операции в такой же дозировке. Контрольную группу составили 20 больных, получавших только традиционную терапию.

При гладком послеоперационном течении больные выписывались из отделения на 5 сутки, после чего они продолжали в домашних условиях самостоятельно промывать полость носа теплым изотоническим раствором, с последующим закапыванием растительных масел. На 10-й день после операции больные являлись для контрольного осмотра. Об эффективности лечения судили по динамике субъективных ощущений, клинической картине заболевания и лабораторным показателям, потребности в назначении антибиотиков. Перед исследованием, а также на 5 и 10 день после операции пациенты заполняли анкеты, в которых оценивали интенсивность основных симптомов: затруднения носового дыхания, выделений из носа и головную боль.

Для объективной оценки особенностей течения послеоперационного периода использовались следующие методы:

- динамика температурной кривой (1–5 сутки);
- общий анализ крови (на 5-е сутки после операции);
- наличие осложнений и потребность в назначении антибиотиков в послеоперационном периоде;
- эндоскопическое исследование полости носа (1, 5 и 10 сутки), при котором оценивалась выраженность реактивных явлений;
- культуральное исследование мазков из общего носового хода на микрофлору и чувствительность к антибиотикам непосредственно перед операцией и на 4–5 сутки после нее;
- передняя активная риноманометрия (ПАР) (4–5 день и 10 сутки);
- определение иммуноглобулинов IgA и IgG в носовом секрете методом радиальной иммунодиффузии (до начала применения ИРС 19 и непосредственно перед операцией);
- исследование мукоцилиарного транспорта – сахаринный тест (в день операции, на 4–5 и 10 сутки после операции);

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. Для сравнения показателей использовался двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями при уровне значимости $\zeta=0,05$ и гипотетической разности средних равной 0, $p<0,05$.

Результаты первого исследования. После внутриносовой операции у больных обеих групп отмечались различной степени выраженности реактивные явления в полости носа, которые в дальнейшем постепенно уменьшались.

Субъективная оценка болевых ощущений проводилась по трехбалльной шкале и в обеих группах после операции была примерно одинаковой: 1 сутки, контрольная группа – $1,4\pm 0,4$; основная – $1,5\pm 0,7$ ($p=0,08$); на 2 сутки в контрольной группе – $0,6\pm 0,3$; в основной – $0,5\pm 0,3$ ($p=0,1$). Субъективная оценка носового дыхания на 5 и 10 сутки, а также выделений из носа на протяжении всего периода наблюдения оценивалась по пятибалльной шкале и мало отличались у больных обеих групп. Исключение составила только оценка количества выделений из носа на 3 сутки, где различия достигали статистической достоверности: в контрольной – $3,8\pm 1,1$; в основной – $2,9\pm 1,2$ ($p<0,05$). Средняя температура тела также существенно отличалась и составила $37,6\pm 0,4^\circ\text{C}$ в первые и $37,8\pm 0,5^\circ\text{C}$ на вторые сутки в контрольной группе и $37,1\pm 0,4^\circ\text{C}$

и $37,2 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ в основной группе ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно). На третьи сутки различия уже были недостоверными, температура обычно нормализовалась полностью к 4–5 суткам (рис. 1).

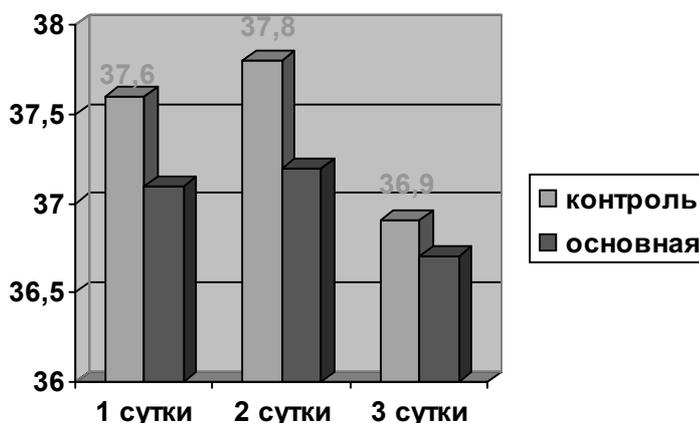


Рис. 1. Динамика температуры тела в послеоперационном периоде.

Показатели клинического анализа крови на 5 сутки также отличались в группах: лейкоцитоз и/или повышение СОЭ в контрольной группе отмечались у 4 (20%) больных, в основной – у 3 (15%) пациентов ($p < 0,05$). Из-за выраженной реактивно-воспалительной реакции в первые двое суток после операции 7 (35%) больным контрольной группы потребовалось системное назначение антибиотиков, тогда как в основной группе антибиотики были назначены лишь одному пациенту ($p < 0,05$).

Показатели ПАР на 5-е сутки после операции в основной группе были лучше в сравнении с контрольной, но отличия не достигали статистической достоверности: в контрольной группе показатель суммарного объемного потока (СОП) составил – $378 \pm 165 \text{ см}^3/\text{с}$, в основной – $447 \pm 215 \text{ см}^3/\text{с}$ ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получены при оценке мукоцилиарного транспорта на 5 сутки: в контрольной группе время транспорта сахарина составило $14,8 \pm 6,7$ мин, в основной – $13,9 \pm 6,0$ мин ($p > 0,05$). Но уже на 10 сутки после операции время мукоцилиарного транспорта достоверно отличалось в основной и контрольной группах: $10,9 \pm 4,9$ и $16,1 \pm 7,1$ мин соответственно ($p < 0,05$) (рис 2). Эти показатели в какой-то степени коррелировали с данными ПАР, однако различия показателей ПАР в группах по-прежнему были недостоверными.

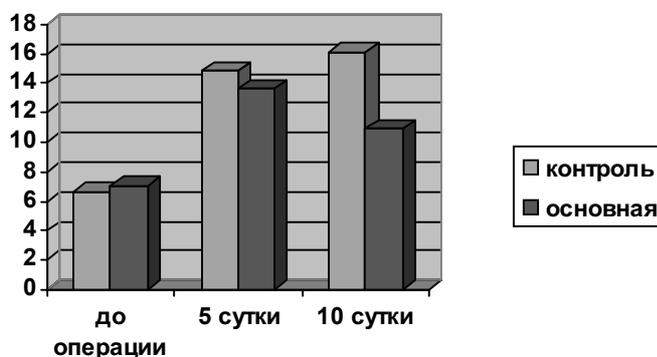


Рис. 2. Динамика показателей мукоцилиарного транспорта.

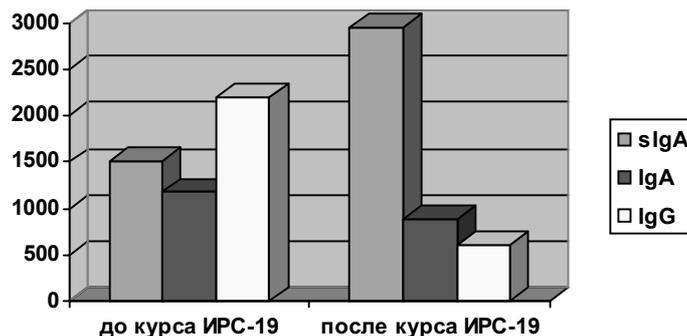


Рис. 3. Динамика содержания иммуноглобулинов в назальном секрете.

Исходные концентрации иммуноглобулинов в назальном секрете до начала профилактического курса лечения препаратом ИРС 19 были следующими: sIgA – 1511,5±263 мкг/мл, IgA – 1177,8±197 мкг/мл и IgG – 2204±684 мкг/мл. После курса лечения показатели изменились следующим образом: sIgA – 2953±421 мкг/мл ($p<0,01$), IgA – 882±129 мкг/мл ($p>0,05$) и IgG – 599,05±313 мкг/мл ($p<0,01$) (табл. 3). У больных контрольной группы патогенные штаммы стафилококков и стрептококков (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*) в мазке из полости носа перед операцией высеивались в 67,3% случаев, тогда как в основной группе на фоне лечения ИРС-19 высеиваемость этих микроорганизмов снизилась с 58,9% до 21,4% ($p<0,05$). Явных послеоперационных осложнений не было отмечено ни в одной из групп. Ни у одного из 20 больных, принимавших препарат ИРС 19, не отмечалось аллергических реакций во время лечения.

Во второе исследование было включено 40 взрослых пациентов в возрасте от 16 до 50 лет, которым была выполнена двусторонняя тонзиллэктомия по поводу хронического тонзиллита. Оперированные больные были распределены на две группы по 20 человек в каждой согласно протоколу рандомизации. В первой (контрольной) группе проводилось традиционное ведение послеоперационного периода (анальгетики внутримышечно или внутрь, орошение глотки антисептиками). При высокой температуре в первые дни после операции назначались антибиотики. Во второй группе в комплекс лечения был включен препарат Имудон: пациенты держали во рту по 8–10 таблеток в день до полного рассасывания, начиная со второго дня после операции, в течение 10 дней. Препарат начинали принимать в стационаре и продолжали прием лекарственного средства после выписки. В течение 14 дней после операции (ежедневно во время нахождения в стационаре и затем на 7, 10 и 14-е сутки после выписки) проводилась субъективная количественная оценка выраженности болевого синдрома (боли в горле и боли при глотании) в баллах по пятибалльной шкале. Степень выраженности реактивных явлений в глотке:

- стекловидный отек язычка мягкого неба;
- гиперемия небных дужек;
- количество налетов в миндалинковых нишах – оценивалась врачом по данным фарингоскопии с фотографической документацией находок.

Результаты второго исследования. В группе оперированных пациентов, получавших Имудон, выздоровление наступало на 3–4 дня раньше в сравнении с больными контрольной группы. Значительное улучшение состояния отмечалось уже на 5–6 сутки, а полное исчезновение признаков раневого воспаления – на 9–10 сутки. Болевой синдром на 4–5 сутки на 34% был менее выраженным в группе, получавшей Имудон, при этом в контрольной группе болевой синдром сохранялся до 10–12 дня, а в основной группе к 10 дню уже полностью купировался. Отечность и гиперемия тканей в области миндалинковых ниш в контрольные сроки наблюдения мало отличались в группах: на 5–6 сутки после операции реактивные явления в глотке начинали стихать, и миндалинковые ниши полностью эпителизировались к 12–17 дню. Однако, у пациентов, получавших Имудон, эпителизация наступала на 2–3 дня раньше.

Обсуждение результатов. Регуляция реактивной фазы заживления послеоперационной раны на слизистой оболочке верхних дыхательных путей осуществляется в первую очередь



факторами местного иммунитета и факторами роста, представленными различными цитокинами [4, 7]. При этом факторы роста могут осуществлять свою функцию только при бактериальной обсемененности не более 10 тыс. бактерий на 1 см³ [6].

Механизм действия препаратов ИРС-19 и Имудона осуществляется на уровне местного иммунитета слизистой оболочки носа и глотки, где, воздействуя, в частности, на специфическую составляющую иммунитета, эти препараты модулируют продукцию секреторных Ig иммунокомпетентными клетками. При этом уменьшение показателя IgG в назальном секрете обычно свидетельствует о снижении активности хронического воспалительного процесса в полости носа [1]. Первое исследование продемонстрировало явное иммуномодулирующее действие ИРС 19 и выявило статистически достоверные изменения содержания иммуноглобулинов в назальном секрете у пациентов основной группы после лечения данным препаратом. Результаты динамического исследования мукоцилиарного транспорта после операции свидетельствуют о том, что активная предоперационная иммунизация способствует скорейшему восстановлению функций слизистой оболочки. Особого внимания заслуживает тот факт, что применение ИРС 19 позволило избежать применения антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде у 30% пациентов.

Выводы:

Способствуя уменьшению микробной контаминации слизистой оболочки дыхательных путей, бактериальные лизаты влияют на выраженность общей и местной реакции организма в раннем послеоперационном периоде, облегчая его течение и минимизируя выраженность реактивных явлений.

Это положение подтверждается на примере обоих использованных препаратов: ИРС 19, достоверно уменьшавшего проявления послеоперационного ринита, и Имудона, терапия которым в послеоперационном периоде давала более выраженный эффект, чем традиционное топическое лечение антисептиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова М. В., Ефременкова О. В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1 – С. 1–12.
2. Лучихин Л. А., Тетцоева З. М., Богданец С. А. Иммунотерапия препаратом ИРС-19 больных острым и хроническим синуситом // Вестн. оторинолар. – 2002. – №3 – С. 44–46.
3. Солдатов И. Б. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний глотки. 6-й Всерос. съезд оторинолар. Оренбург, 1990. – С. 27–30.
4. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators / Martin L. D. [et al.] // Eur. Respir. J., 1997, vol. 10, p. 2139–2146.
5. Immunobiology: The immune system in health and disease. / Janeway C. [et al.] 4th ed. Current biology Ltd., 1999. – 740 p.
6. Smith J. D. Wound healing. Тез. докл. IV конгресса по пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. Ярославль, 2003. – С. 7.
7. Wound healing of nasal and paranasal mucosa / Watelet J. B. [et al.] // Amer. J. Rhinol. – 2002. – Vol. 16, N2. – P. 77–84.