

Пенаги Сурхаб Ниджат-Алиевич

Комплексное послеоперационное лечение с применением препарата  
«Иммуноглобулин человека нормальный» в раннем периоде после  
пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным туберкулезом  
легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

14.01.17 – хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук, Багиров Мамед Адилевич

### **Научный консультант**

доктор медицинских наук, Можокина Галина Николаевна

### **Официальные оппоненты:**

**Мартель Иван Иванович**, доктор мед. наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им М.И. Перельмана, профессор

**Асеев Александр Владимирович**, доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий

### **Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» ноября 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru)).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Несмотря на стабильную положительную динамику изменения основных эпидемических показателей по туберкулезу в последнее десятилетие, Российская Федерация относится к странам с высоким бременем туберкулеза, что связано с ростом значений показателей заболеваемости, распространенности и абсолютного числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) (Васильева И.А. и др., 2015, Габбасова Л.А. и др., 2016; World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva: World Health Organization, - 2016). Наличие у больных МЛУ МБТ, и особенно, широкой лекарственной устойчивости, при лёгочном туберкулёзе приводит к деструктивным и распространённым формам заболевания, к значительному снижению эффективности консервативного лечения и ведет к высокой летальности (Эргешов, А.Э. и др., 2017; Самойлова А.Г., 2017). Основными показаниями к хирургическому лечению больных деструктивными формами туберкулеза легких являются недостаточная эффективность химиотерапии, особенно, при множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ и ШЛУ МБТ), а также необратимые морфологические изменения органов дыхания (Перельман М.И. и др., 2002; Багиров М.А., 2004; Гиллер Д.Б. и др., 2010). Сохранение бактериовыделения перед операцией многими хирургами рассматривается как инициирующий фактор возможного прогрессирования туберкулеза в ближайший послеоперационный период (Елькин А.В. и др., 2009; Аветисян А.О., 2009; Кесаев О.Ш., 2014). Самая высокая вероятность осложнений в послеоперационном периоде характерна для операции пневмонэктомии (Мамедбеков Э.Н. и др., 2010, Гиллер Д.Б. и др., 2010, Трусков В.Н. и др., 2016). Наиболее опасными осложнениями инфекционного характера являются послеоперационная пневмония единственного легкого, обострение туберкулезного процесса в единственном легком, эмпиема плевры с бронхиальным свищом или без свища.

Частота бронхолегочных осложнений составляет от 13 до 23%, а летальность колеблется от 20 до 50% (Отс О.Н. и др.,2009; Кесаев О.Ш.,2014; Трусов В.Н. и др.2016; Сабиров Ш.Ю. и др.,2017).

Значимым фактором риска, который способствует прогрессированию туберкулезного процесса и ухудшает непосредственные результаты хирургического лечения, является недостаточность иммунитета. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе характерны для больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом и казеозной пневмонией (Воронкова О. В. и др.,2010; Кноринг Б.Е. и др., 2010).

Включение в комплексное лечение больных туберкулезом средств, нормализующих иммунитет, на этапе предоперационной подготовки оказывает благоприятное влияние на эффективность хирургического лечения и снижение риска возникновения послеоперационных осложнений (Басек Т.Ф., 2000; Сеницын М.В.,2007; Аветисян А.О., 2009). Однако исходные нарушения иммунитета могут усугубляться операционной травмой, кровопотерей, анестезией, что для больных с распространенным деструктивным процессом и с сохраняющимся бактериовыделением МЛУ МБТ, грозит повышением риска развития бронхолегочных осложнений. Для профилактики ранних гнойно-воспалительных осложнений в дополнение к основному послеоперационному лечению целесообразно назначение пассивной иммунотерапии с целью нейтрализации токсинов, антигенов и повышения функциональной активности иммунной системы.

**Степень разработанности темы.** У больных распространенным деструктивным туберкулезом с сохраняющимся хронической туберкулезной интоксикацией и бактериовыделением МЛУ МБТ, имеющих исходно сниженный иммунитет, целесообразно проведение профилактических мероприятий не только на этапе предоперационной подготовки, но и в раннем послеоперационном периоде. Наиболее предпочтительным препаратом для пассивной иммунотерапии с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений является препарат иммуноглобулин человека нормальный [IgG +

IgM + IgA] для внутривенного введения (ИЧНВ[IgG + IgM + IgA]), который рассматривается нами как дополнение к хирургическому методу лечения.

ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] содержит 3 важнейших циркулирующих в крови класса иммуноглобулинов – IgG (76%), IgM (12%), IgA (12%), и превосходит все другие препараты иммуноглобулинов по содержанию IgM, что обеспечивает значительно более выраженную способность к агглютинации бактериальных антигенов и более высокую активность в (32 раза) по сравнению с обычными препаратами иммуноглобулинов класса IgG. ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] успешно использовался для лечения больных с раневой инфекцией, ожогами, перитонитом и в послеоперационном периоде в кардиохирургии с целью снижения летальности и развития гнойно-воспалительных осложнений (Брискин Б.С. и др., 2004; Кранин Д.Л. и др., 2011; Коровин А.Я. и др., 2011).

Применение препарата ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] для профилактики ранних осложнений после пневмонэктомии у больных туберкулезом легких, таких как пневмония, обострение туберкулеза в единственном легком, несостоятельность культи главного бронха, эмпиема плевральной полости до настоящего времени не описано. Эти соображения обусловили актуальность темы и послужили основанием для постановки цели и задач исследования.

**Цель исследования:** Повышение эффективности хирургического лечения за счет профилактики ранних послеоперационных осложнений у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели иммунного статуса у больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в периоде предоперационной подготовки к пневмонэктомии.

2. Разработать алгоритм комплексного послеоперационного лечения с применением ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] у больных распространённым

деструктивным туберкулезом легких в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии.

3. Определить показания к применению иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде.

4. Изучить сравнительные показатели иммунного статуса после применения иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] и без него у больных распространённым деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии.

5. Оценить эффективность применения иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] в комплексном хирургическом лечении больных распространённым деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

### **Научная новизна**

1. Проведено комплексное клинико-инструментальное и иммунологическое обследование больных распространённым деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в предоперационном периоде перед пневмонэктомией и определены факторы риска ранних послеоперационных осложнений.

2. Впервые выявлено влияние операции пневмонэктомии на показатели клеточного и гуморального иммунитета в первые сутки после операции у больных распространённым деструктивным туберкулезом легких. Установлено снижение содержания иммуноглобулинов класса М и G от исходно высоких значений в предоперационном периоде, что позволило научно обосновать целесообразность применения препарата иммуноглобулинов для внутривенного введения, обогащенного IgG, IgM, IgA.

3. Впервые изучено влияние иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] на эффективность хирургического лечения больных распространённым деструктивным туберкулезом легких с с множественной

лекарственной устойчивостью микобактерий. Доказано, что применение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] дополнительно к стандартным мероприятиям ведения послеоперационного периода после пневмонэктомии существенно снижает риск бронхолегочных осложнений и смертность от них.

4. Впервые определены показания к применению иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде у больных туберкулезом после пневмонэктомии.

5. Разработан алгоритм назначения иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] и методика его применения для профилактики послеоперационных осложнений после пневмонэктомии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработан метод профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя путем включения иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] в послеоперационное лечение.

Включение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] в послеоперационное лечение позволило в 6,5 раз снизить число ранних послеоперационных бронхолегочных осложнений и избежать смертельных исходов.

Доказано влияние иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] на полноценное восстановление в послеоперационном периоде исходно измененных гематологических и иммунологических показателей у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Установлены показания и критерии отбора пациентов для назначения иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для решения поставленных в работе задач обследовали 90 больных с различными формами туберкулеза легких, которым была показана операция пневмонэктомия. Комплекс клинико-инструментальных и расширенных лабораторных исследований проводили в предоперационном и послеоперационном периодах. Пациенты были разделены на 2 группы по 45 человек. В основной группе больным после пневмонэктомии дополнительно к стандартному послеоперационному лечению назначали введение ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] внутривенно капельно, начиная со 2-х суток после операции. Пациенты группы сравнения ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] не получали. Оценивали частоту и характер ранних послеоперационных осложнений после пневмоэктомии и их исход. Оценивали влияние ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] на восстановление показателей общего клинического анализа крови и показателей иммунного статуса (содержание Т-зрелых лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов и ЦИК). Статистическую обработку количественных показателей осуществляли методом вариационной статистики. Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия ( $\chi^2$  Пирсона), достоверность результатов исследования определялась как минимум с 95% вероятностью.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий на фоне длительного комплексного лечения в предоперационном периоде сохраняется сниженное содержание Т-зрелых лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и Т-лимфоцитов хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ).
2. На 2 сутки после пневмонэктомии наблюдалось снижение содержания иммуноглобулинов IgM и IgA у 24,4% и IgG у 12,2% пациентов.
3. Послеоперационное лечение без применения ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] сопровождалось развитием тяжелых послеоперационных осложнений у



28,9% пациентов и летальным исходом в 11% случаев.

4. В структуре послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у пациентов, не получавших ИЧНВ [IgG + IgM + IgA], преобладали несостоятельность культы главного бронха (46,2%), пневмония единственного легкого (30,8%) и прогрессирование туберкулеза в единственном легком (15,4%).

5. Применение ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии способствовало восстановлению зрелых CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (у 100%), субпопуляций хелперов CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (у 80%) и цитотоксических CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т- лимфоцитов (у 90%), и иммуноглобулинов IgM, IgA и IgG в 100% через месяц после операции.

6. Применения ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии привело к повышению эффективности лечения у 95,6% больных основной группы и снижению частоты послеоперационных осложнений до (4,4%). В группе сравнения эффективность составила 71,1%.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 90 пациентов, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании хирургического и иммунологического отделов ФГНБУ «ЦНИИТ» 12 декабря 2017г. Основные положения диссертации представлены на конференциях и конгрессах в виде устных и стендовых докладов: на научно-практической конференции молодых ученых Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2012г.), на научно-практической конференции «Персонализированная медицина – современный вектор научного развития», посвящённая 90-летию со дня рождения академика РАМН М. И. Перельмана, Москва 09–11 декабря 2014; на научно-практической конференции, посвященной 90-летию

противотуберкулезной службы республики Дагестан и 40-летию кафедры фтизиатрии Дагестанской государственной медицинской академии (Махачкала, 2015).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.17 – хирургия (медицинские науки). Результаты исследования соответствуют области исследования пункт 2.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику хирургических отделений ФГБУ ЦНИИТ РАН, УКБ Фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ГБУ Республиканского Буйнакского противотуберкулезного диспансера МЗ Республики Дагестан.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертации на соискание ученых степеней.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 137 источников, в том числе 56 иностранных. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и документирована 21 таблицей, 4 клиническими примерами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.

В исследование включено 90 больных, оперированных в хирургическом отделе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и в Университетской клинической больнице фтизиопульмонологии ФГБУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Показаниями к пневмонэктомии были необратимые морфологические изменения в легком, вызванные туберкулезным процессом, и исчерпанные возможности противотуберкулезной химиотерапии.

Преобладали больные наиболее трудоспособного возраста от 25 до 45 лет, почти треть пациентов – молодые лица в возрасте от 18 до 25 лет. Мужчин было – 55 (61%) человек, женщин – 35 (39%) человек. Больных с длительностью заболевания от 1 года до 2 лет было 35(39%); у 55(61%) пациентов течение заболевания составило 3 и более лет. В структуре клинических форм туберкулеза легких преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 77(85,5%). С казеозной пневмонией было 8 больных (8,9%), и у 5(5,6%) больных был цирротический туберкулез.

Туберкулезная интоксикация различной степени имела место у 83 (92,2%) больных. Деструкция легочной ткани по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии определялась у всех больных (100%). Преобладали больные с двусторонним поражением легких 51(57%), у которых имелись очаговые и деструктивные изменения в противоположном легком. У 39(43%) больных туберкулезный процесс локализовался в пределах одного легкого. У 43 (47,7%) больных имело место поражение бронхов различной этиологии на стороне предполагаемого хирургического лечения. Из них туберкулез главного бронха был выявлен у 9 (10%), у 34 (37,7%) - гнойный эндобронхит. У остальных пациентов патологии бронхов не определялось.

В предоперационном периоде всем больным проводили микробиологические исследования мокроты на выявление МБТ и определение устойчивости к ПТП и наличие вторичной микрофлоры. Бактериовыделение

МБТ методом люминесцентной микроскопии и бактериологического посева на жидкие и плотные питательные среды выявлено у всех больных. У 84 (93%) больных выявлена множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ, у 6 (7%) имелась полирезистентность МБТ. Рост штаммов неспецифической флоры был получен у 37 (41,1%) из 90 больных. Чаще всего у них высевались *Staphylococcus aureus* у 13(35,1%) больных, *Streptococcus pyogenes* у 13(35,1%), *Streptococcus pneumoniae* у 8(21,6%) и *Candida albicans* у 3(8,1%) больных.

У 24 (26,6%) больных наблюдались сопутствующие заболевания, которые требовали дополнительной предоперационной подготовки. У 5 больных был сахарный диабет 2 типа, у 4 – вирусный гепатит С, у 2- ревматоидный артрит, у 5- панкреатит и у 8- хронический бронхит, что увеличивало возможные риски послеоперационных осложнений.

Почти четверть пациентов (23 человека, 25,6%) имели различные осложнения после ранее проведенного хирургического лечения, в частности, в виде эмпиемы остаточных полостей и рецидивов туберкулеза в оперированном легком.

Все пациенты были разделены на две группы по 45 человек в каждой – на основную и группу сравнения. Отбор больных для исследования велся слепым методом, критериями отбора являлись показания к пневмонэктомии. Сформированные группы наблюдения по основным показателям, которые характеризуют течение туберкулезного процесса, были сопоставимы.

Основную группу составили больные, которым в раннем послеоперационном периоде в дополнение к проводимой терапии и стандартному ведению операционного периода назначали препарат ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] (пентаглобин ®:Биотест Фарма ГмбХ, Германия). В группе сравнения послеоперационное лечение проводили традиционными методами и пентаглобин не применяли.

### **Основная группа больных**

В основной группе было 27(60%) мужчин и 18(40%) женщин. Возрастной диапазон - от 19 до 52 лет с преобладанием среднего

работоспособного возраста. Длительное течение заболевания (3 и более лет) отмечалось у 30 (67%) больных. Все больные были бактериовыделителями; у всех выделялись МЛУ и ШЛУ МБТ. Туберкулезная интоксикация различной степени выраженности наблюдалась практически у всех больных.

### Группа сравнения

Среди больных группы сравнения было 28 (62%) мужчин и 17 (38%) женщин. Возрастной диапазон колебался от 18 до 69 лет с преобладанием среднего работоспособного возраста. Длительное течение заболевания (3 и более лет) наблюдалось у 31 (68.8%) больных. Все больные были бактериовыделителями, у большинства из них - у 39 (86.6%) выделялись МЛУ и ШЛУ МБТ. У 6 (13,3%) выделялись МБТ с полирезистентностью. По клиническим и лабораторным показателям практически у всех наблюдалась туберкулезная интоксикация различной степени выраженности.

По клиническим формам туберкулеза в основной группе и в группе сравнения преобладали больные фиброзно-кавернозным туберкулезом: 89% и 82,2% соответственно. Больных казеозной пневмонией в обеих группах было практически одинаково. Исключение составляют больные цирротическим туберкулезом, которые были только в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных в основной группе и группе сравнения по клиническим формам туберкулеза легких

Группа больных	Число больных в группе	Клинические формы туберкулеза					
		Фиброзно-кавернозный		Казеозная пневмония		Цирротический туберкулез	
		число	%	число	%	число	%
Основная	45	40	89	5	11	0	0
Сравнения	45	37	82,2	3	6,7	5	11,1

Таким образом, по полу, возрасту, длительности заболевания и основным клиническим формам туберкулеза пациенты обеих группы были сопоставимы.

При поступлении в клинику всем пациентам проводилось стандартное комплексное обследование по общепринятой методике: назначалось детальное клинико-рентгенологическое, лабораторное и функциональное обследование, которое включало в себя обязательный диагностический минимум, а также дополнительные и специальные методы исследования.

Лабораторные исследования включали: общие анализы крови, мочи, функциональные пробы печени, которые назначались ежемесячно и по показаниям при подозрении на развитие побочных реакций на химиопрепараты.

Исследование иммунного статуса проводилось пациентам обеих групп при поступлении, перед операцией и через месяц после операции, а пациентам основной группы дополнительно на следующий день после операции. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре Facs Calibur с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson. Изучение клеточного иммунитета включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов. Гуморальный иммунитет изучали по содержанию иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивалась методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля.

Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию по IV-V режиму с наличием МЛУ или ШЛУ возбудителя в соответствии со спектром чувствительности к препаратам. Использовались все противотуберкулезные препараты согласно протоколам лечения, больных туберкулезом (приказ МЗ РФ от 29. 12. 2014г. №951). Наряду с химиотерапией проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия. Большое внимание уделялось лечению поражений бронхиального дерева, которые выявлялись при фибробронхоскопии (ФБС). При наличии туберкулеза бронха больной получал ингаляционную терапию, а также лечебные ФБС.

В плане предоперационной подготовки пациентам индивидуально в соответствии с показателями иммунного статуса подбирали препараты для

иммунной и метаболической коррекции. Наиболее часто в предоперационной подготовке использовали препарат глутоксим по рекомендованной схеме М.В. Сеницыным (2007г.): 3% раствор глутоксима вводили внутримышечно по 2мл в течение 21 дня.

После предоперационного обследования и предоперационной подготовки больным выполнялись операции с объемом пневмонэктомии или плевропневмонэктомии. Операция проводилась из бокового доступа в 5 межреберье. Пневмолиз выполнялся с применением электрокоагуляции, элементы корня обрабатывали отдельно. Прошивание главного бронха выполнялось путем наложения механического шва с подкреплением узловыми швами по Сюиту, с плевризацией. Восемью пациентам применялось ручное ушивание бронха.

Послеоперационное ведение плевральной полости не различалось у всех оперированных больных. Нижний дренаж удалялся на 3-4 сутки, а верхний оставался до заполнения плевральной полости экссудатом. В плевральную полость вводили антибиотики и противотуберкулезные препараты с учетом чувствительности. Дополнительно все больные получали ингаляционную терапию (муколитики, противотуберкулезные препараты, антибиотики). Санационные и лечебные ФБС выполняли по показаниям. Единственным отличием ведения послеоперационного периода было применение ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде у больных основной группы.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку (m). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при вероятности  $p < 0,05$ . Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия ( $\chi^2$  Пирсона), достоверность результатов исследования определялась как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач и определения влияния ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] (пентаглобина) на результаты хирургического лечения больных распространенным деструктивным туберкулезом с МЛУ возбудителя, был проведен анализ клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования в предоперационном периоде, раннем послеоперационном и через 1 месяц после операции.

Анализ данных показал, что, несмотря на проводимую комплексную предоперационную подготовку, у всех больных основной группы сохранялось бактериовыделение МЛУ/ШЛУ МБТ и у большинства больных из группы сравнения (86,7% - МЛУ/ШЛУ МБТ и 13,3% - полирезистентные МБТ). У 48,9% больных основной группы и у 33,3% больных группы сравнения в мокроте определялся рост штаммов неспецифической флоры, преимущественно: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumonia*, *Candida albicans*.

Высокие значения СОЭ (>30) перед операцией сохранялись у 60% пациентов основной группы и 35,6% в группе сравнения. Умеренный лейкоцитоз (7-10 тыс /мкл) наблюдался у большинства пациентов основной группы и группы сравнения, а у 20% больных основной группы и 33,4% больных группы сравнения содержание лейкоцитов было более 10 тыс/мкл.

У большинства пациентов основной группы и группы сравнения (80% и 73,4% соответственно) относительное содержание лимфоцитов в периферической крови было в пределах нормы. Однако у 8,9% больных в основной группе и у 11,1% в группе сравнения отмечалась лимфопения. Лимфоцитоз выявлен у 11,1% больных основной группы и у 15,6% в группе сравнения. Выявлен дисбаланс показателей клеточного и гуморального звена иммунитета: снижение содержания Т-зрелых лимфоцитов и Т-лимфоцитов хелперов у 9% основной группы и 24,4% в группе сравнения, Т-цитотоксических лимфоцитов (у 24,4% в каждой группе); повышенное содержание иммуноглобулинов IgG (62,2% в основной и 51,1% в группе



сравнения), IgM(62,2% в основной и 75,6% в группе сравнения), IgA (37,8% в основной и 75,6% в группе сравнения) и высокий уровень ЦИК (у 100% и 91,1% пациентов соответственно).

### Результаты хирургического лечения больных.

У 43 (95,6%) больных основной группы, послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Все пациенты быстро восстанавливались клинически. Только у 2 больных, возникли осложнения в виде эмпиемы плевральной полости без формирования свища, которым потребовалось проведение дополнительных хирургических мероприятий.

В группе сравнения у 32 (71,1%) больных послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные осложнения после пневмонэктомии развились у 13 из 45 пациентов, 7 мужчин и 6 женщин. Частота послеоперационных осложнений в этой группе составила 28,9%, что в 6,5 раз выше, чем в основной группе (4,4%). Структура послеоперационных осложнений представлены в (таблице 2).

Таблица 2 - Структура послеоперационных осложнений у пациентов основной группы и группы сравнения

Характер послеоперационных осложнений	Группы больных			
	Основная группа		Группа сравнения	
	число	%	число	%
Пневмония единственного легкого	0	0	4	30,8 *
Несостоятельность культи главного бронха	0	0	6	46,2 **
Эмпиема плевральной полости без свища	2	100	1	7,7
Прогрессирование туберкулеза в единственном легком	0	0	2	15,4
Всего	2	100	13	100

Примечание: \*-  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 4.186$ ; \*\*  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6.429$

По характеру осложнения распределились следующим образом. У 7 из 13 (53,8%) больных развилась эмпиема плевральной полости, причем у 6 из них – с бронхиальным свищом культи главного бронха (46,2%). Этим пациентам проводились этапные операции торакостомии, торакомиопластики. У 4 из 13 (30,8%) больных ранний послеоперационный период осложнился неспецифической пневмонией единственного легкого. Из них 3 человека умерли в течение первой недели после операции. У 2 (15,4%) из 13 больных с осложнениями в послеоперационном периоде наблюдалось прогрессирование туберкулеза в единственном легком. В течение первого месяца после операции больные умерли. Таким образом, в результате тяжелых гнойно-септических осложнений 5 больных погибло; летальность в раннем послеоперационном периоде составила 11,1% от всех оперированных больных в этой группе.

При сравнении исходов после операции пневмонэктомии у пациентов основной группы, получавших в раннем послеоперационном периоде ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] (пентаглобин), и пациентов группы сравнения, следует, что эффективность хирургического лечения у больных основной группы была значительно выше (95,6% и 71,1% соответственно).

Анализ данных иммунограммы через 1-2 суток после операции выявил изменения показателей, вызванных непосредственно пневмонэктомией. Если перед операцией содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов было повышенным (IgG, IgM – у 62,2%, IgA -у 37,8%), либо в пределах нормы, то в раннем послеоперационном периоде у 24,4% пациентов наблюдали снижение ниже нормы IgM и IgA, и у 12% снижение IgG.

Для оценки влияния ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] на показатели гемограммы провели сравнительный анализ результатов исследований через 1 месяц после пневмонэктомии у больных основной группы и группы сравнения (таблица 3).

Таблица 3 - Изменения гематологических показателей через 1 месяц после операции у пациентов основной группы и группы сравнения (в %)

Показатели	Пациенты основной группы	Пациенты группы сравнения
СОЭ <30 мм/ч	7 (15,6%)	17 (39,6%)*
СОЭ >30 мм/ч	38 (84,4%)	26 (60,4%)*
Лейкоциты 7-10 тыс/мкл	36 (80%)	37 (74,4%)
Лейкоциты >10 тыс/мкл	9 (20%)	8 (25,6%)
Лимфоциты норма	45 (100%)	25 (58,1%)**
лимфоциты <18%	0	11 (24,4%)**
лимфоциты >40	0	9 (16,2%)**

Примечание: \* -достоверность различий между группами по критерию  $\chi^2$  с  $p < 0,05$ ;

\*\* -достоверность различий между группами по критерию  $\chi^2$  с  $p < 0,01$ .

Высокий уровень СОЭ (<30 мм/ч) после операции сохранялся у большинства пациентов, причем у значительно большего числа пациентов основной группы, чем в группе сравнения. У большинства пациентов основной группы и группы сравнения (80% и 74,4% соответственно) отмечался умеренный лейкоцитоз, выраженный лейкоцитоз наблюдался у 20 % и 25,6% пациентов (соответственно). Содержание лимфоцитов было в пределах нормы было у всех (100%) пациентов основной группы, а в группе сравнения - только у 58,1% пациентов ( $p < 0,01$ ). Причем, у 25,5% пациентов группы сравнения сохранялась лимфопения. Приведенные данные свидетельствуют, что применение ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких наиболее значимо сказалось на улучшении лейкоцитарной формулы, особенно, на содержании лимфоцитов.

Влияние ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] на состояние клеточного иммунитета сказалось на восстановлении до нормы содержания Т-зрелых лимфоцитов у всех пациентов (рис.1), у 80% пациентов- восстановление содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов.

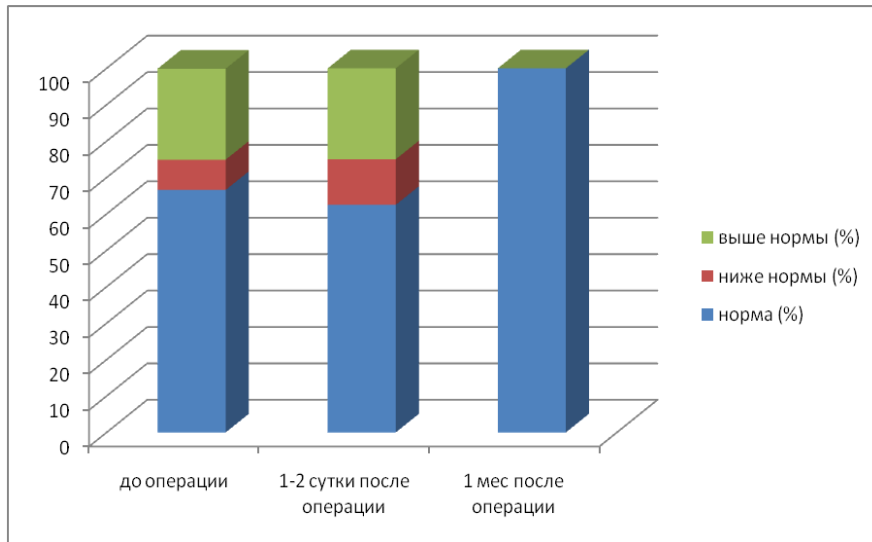


Рис.1 - Содержание Т- зрелых лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) до операции, через 1-2 сутки после операции и через 1 месяц после операции у пациентов основной группы

Положительное влияние ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин), на гуморальное звено иммунитета у пациентов основной группы отразилось в изменении содержания иммуноглобулинов и уровня ЦИК (рис.2). Перед операцией содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов было повышенным (IgG, IgM – у 62,3%, IgA -у 37,8%), либо – в пределах нормы. В раннем послеоперационном периоде у 24,4% пациентов наблюдали снижение IgM и IgA. В течение месяца у большинства пациентов (более 70%) показатели содержания всех классов иммуноглобулинов пришли в норму. Уровень содержания ЦИК в сыворотке крови перед операцией был высоким у всех пациентов. В раннем послеоперационном периоде наблюдалось значительное снижение уровня ЦИК у половины пациентов, а через месяц высокие показатели сохранились лишь у 20%.

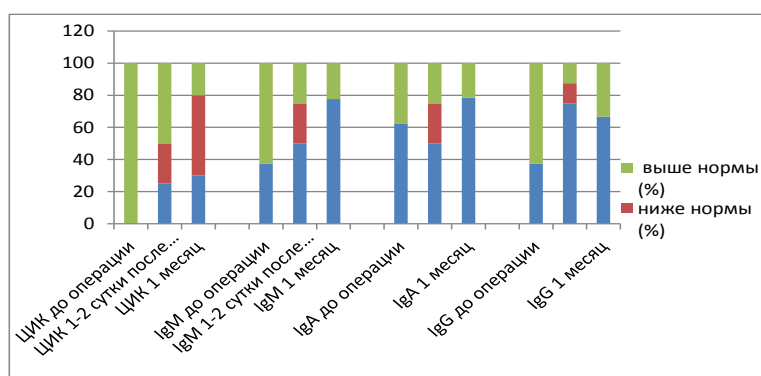


Рис.2 - Показатели уровня ЦИК и иммуноглобулинов у пациентов основной группы до операции, через 1-2 сутки после операции и 1 месяц после операции

Сравнительный анализ результатов исследований иммунного статуса у больных основной группы, получавших ИЧНВ[IgG + IgM + IgA], и группы сравнения через 1 месяц после пневмонэктомии показал положительное значение препарата для восстановления измененных показателей иммунограммы (таблица 4).

Таблица 4 - Изменение иммунологических показателей через месяц после операции у пациентов основной группы, получавших ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин), в сравнении с пациентами группы сравнения (в %)

Показатели:	Пациенты основной группы		Пациенты группы сравнения	
	число	%	число	%
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> норма	45	100%	28	65,1%**
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> норма	36	80%	28	65,1%*
Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> норма	41	91,1%	23	53,4%**
Высокий уровень ЦИК	9	20%	23	53,4%**
IgM-ниже нормы	0	0	7	16,7%**
IgG-ниже нормы	0	0	15	34,8%**
IgA-норма	35	77,7%	15	32,5%**

Примечание: \* - достоверность различий между группами по критерию  $\chi^2$  с  $p < 0,05$ ;

\*\* - достоверность различий между группами по критерию  $\chi^2$  с  $p < 0,01$ .

У большинства пациентов, получавших ИЧНВ[IgG + IgM + IgA], наблюдалось восстановление до нормы содержания зрелых CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (у 100%), субпопуляций хелперов CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (у 80%) и цитотоксических CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т- лимфоцитов (у 90%). Без применения ИЧНВ[IgG + IgM + IgA], восстановление показателей клеточного иммунитета у пациентов группы сравнения наблюдалось достоверно реже. На фоне применения ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] не было случаев низкого содержания иммуноглобулинов всех классов, особенно IgM и IgG, что наиболее важно в плане защиты пациента в послеоперационном периоде от риска развития неспецифического воспаления.

На основании результатов проведенных исследований установлены показания к назначению ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин), в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии:

- прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез
- казеозная пневмония
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет)
- снижение показателей содержания Т-зрелых лимфоцитов и Т-лимфоцитов хелперов
- снижение содержания иммуноглобулинов всех классов, особенно IgM.

### **Выводы**

1. Анализ иммунного статуса больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в период предоперационной подготовки показал, что на фоне туберкулезной интоксикации в исследуемых группах выявлено достоверное снижение содержания Т-зрелых лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и Т- лимфоцитов хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) – 16,6-24,4%.

2. Разработан алгоритм комплексного послеоперационного лечения с применением ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных туберкулезом легких.

3. Основным показанием назначения ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] в раннем послеоперационном периоде служит пневмонэктомия по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в фазе прогрессирования, выраженная туберкулезная интоксикация и нарушения в системе иммунитета.

4. Изучение сравнительных показателей иммунного статуса после применения ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин) и без него у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии показало, что применение пентаглобина оказывало иммуномодулирующее влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, что проявлялось в достоверном увеличении ( $p < 0,01$ ) зрелых  $CD3^+$  Т-лимфоцитов (у 100%), субпопуляций хелперов  $CD3^+CD4^+$  (у 80,4%) и цитотоксических  $CD3^+CD8^+$  Т- лимфоцитов (у 90%) пациентов, иммуноглобулинов классов М,А,Г. В группе сравнения отмечено достоверное низкое содержание зрелых  $CD3^+$  Т-лимфоцитов (37,5%), субпопуляций хелперов  $CD3^+CD4^+$  (у 43,5%) иммуноглобулинов М (у 36,7%), G (у 30,5%).

5. Оценка эффективности применения ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин), в комплексном хирургическом лечении больных распространённым деструктивным туберкулезом легких с МЛЮ МБТ показала, что применение пентаглобина в послеоперационном периоде после пневмонэктомии позволило достоверно снизить число послеоперационных осложнений инфекционного характера: предотвратить прогрессирование процесса в единственном легком, избежать развития неспецифической пневмонии единственного легкого, предотвратить развития воспаления в культе бронха с развитием ее несостоятельности. Применение ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] позволило достоверно повысить эффективность хирургического лечения: 95,6% в основной группе, 71,1% в группе сравнения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Назначение ИЧНВ[IgG + IgM + IgA](пентаглобин) в раннем периоде после пневмонэктомии показано больным:

- прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом с двусторонним распространением процесса (наличие активного процесса в контралатеральном легком);
- казеозной пневмонией.
- с сохраняющейся активностью туберкулезного процесса в легких при наличии МЛУ/ШЛУ МБТ и вторичной патогенной микрофлоры в сочетании с ускоренной СОЭ >30 мм/ч, лейкоцитозом >10<sup>9</sup>/л и лимфопенией <18%.

Перед назначением ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] больным после пневмонэктомии не требуется в обязательном порядке проведения иммунологических исследований.

ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] (пентаглобин) применяется по разработанной нами методике: начиная со 2-х суток послеоперационного периода препарат переливается внутривенно капельно со скоростью 0,4 мл/кг массы тела в час в виде 5% раствора из расчета 5мл на кг/ массы тела в среднем по 200-250 мл, через день. Суммарная доза препарата составляет в среднем 1000-1200 мл в зависимости от массы тела, разделенная на четыре-пять вливаний. Длительность вливаний составляет в среднем 10 дней раннего послеоперационного периода.



**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Пенаги, С.А. Применение пентаглобина в послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных с прогрессирующим мультирезистентным туберкулезом/ С.А. Пенаги, Т.В. Агкацев, Г.Н. Можоккина // Туберкулез и болезни легких. - 2011.- №5. - С.104-105.
2. Агкацев, Т.В. Применение пентаглобина для профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Т.В. Агкацев, Г.Н. Можоккина, С.А. Пенаги // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2012. - №5. - С.63-66.
3. Пенаги, С.А. Профилактика ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можоккина // Современная наука. - 2018. - №12. - С.170-175.
4. Пенаги, С.А. Влияние человеческого иммуноглобулина на течение раннего послеоперационного периода после пневмонэктомии и частоту осложнений у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можоккина // Вестник Дагестанской государственной медицинской Академии. - 2019. - №1. - С.16-22.
5. Пенаги, С.А. Комплексное хирургическое лечение больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий с применением внутривенного иммуноглобулина пентаглобина / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можоккина, А.Э. Эргешова, Р.А. Пенаги // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2019.-№1.-С.37-41.

**Публикации в прочих изданиях:**

6. Пенаги, С.А. Применение пентаглобина в послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных с прогрессирующим мультирезистентным туберкулезом / С.А. Пенаги, Т.В. Агкацев, А.А. Айвазов // «Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии». - 2006. - №5. - С. 9-11.
7. Пенаги, С.А. Профилактика послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных с прогрессирующим лекарственно-устойчивым туберкулезом / С.А. Пенаги, Т.В. Агкацев, Г.Н. Можокина // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 2011. - С.20 – 22.
8. Пенаги, С.А. Профилактика послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных с прогрессирующим лекарственно-устойчивым туберкулезом/ С.А. Пенаги, Г.Н. Можокина, Т.В. Агкацев // в кн. Материалы научно-практической конференции молодых ученых Первого МГМУ «Аспирантские и докторантские чтения: дерзания нового времени - поиск инноваций», Москва,-2012,-С.133-134
9. Можокина, Г.Н. Применение пентаглобина в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких / Г.Н. Можокина, С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Т.В. Агкацев // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т. 14.- №1.- С.46.
10. Пенаги, С.А. Применение пентаглобина для профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можокина // Материалы седьмой научно-практической конференции, посвященной 90-летию противотуберкулезной службы республики Дагестан и 40-летию кафедры фтизиатрии ДГМА: 9 октября 2015 года. – Махачкала: ФГБОУ ДГМА МЗ РД, 2015. - С.84-87.

11. Пенаги, С.А. Влияние человеческого иммуноглобулина на течение раннего послеоперационного периода после пневмонэктомии и частоту осложнений у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можокина // Вестник ЦНИИТ. - 2019. - №1. - С.77-83.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] – иммуноглобулин человека нормальный, обогащенный IgM и IgA, для внутривенного введения.

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

АБТ – антибактериальная терапия

ПТП – противотуберкулезные препараты

ФБС – фибробронхоскопия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы