

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПЕНТАГЛОБИНА

С.Н. Пенаги¹, М.А. Багиров¹, Г.Н. Можоккина², А.Э. Эргешова¹, Р.Н. Пенаги¹

COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH WIDESPREAD DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA USING INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PENTAGLOBIN

S.N. Penagi, M.A. Bagirov, G.N. Mozhokina, E.V. Krasnikova, R.N. Penagi

Сорока пяти больным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, перенесшим пневмонэктомию, в раннем послеоперационном периоде в комплексе с антибиотикотерапией и продолжением химиотерапии назначали внутривенный иммуноглобулин пентаглобин с целью профилактики бронхолегочных осложнений. Осложнения в виде эмпиемы плевральной полости без формирования свища наблюдались у двух человек (4,4%), которым успешно были выполнены этапные операции торакостомии и торакомиопластики. У 45 больных из группы сравнения, которым в раннем послеоперационном периоде пентаглобин не вводили, осложнения возникали чаще (28,8%) и носили более тяжелый характер. Наибольший удельный вес среди осложнений пришелся на несостоятельность культи главного бронха и развитие эмпиемы плевры (46,7%), для устранения которых потребовались этапные операции. У двух (13,3%) пациентов началось прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком, что привело их к смерти. Летальным исходом в течение первой недели после операции закончилась послеоперационная пневмония единственного легкого у трех из четырех больных. В результате треть пациентов (33,3%) с наиболее тяжелыми осложнениями погибла в течение первого месяца после операции.

Таким образом, применение пентаглобина в комплексном хирургическом лечении больных туберкулезом в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии позволило существенно снизить частоту осложнений и избежать летальных исходов.

Ключевые слова: туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, хирургическое лечение, пневмонэктомия, бронхолегочные осложнения, профилактика осложнений, пентаглобин

45 patients with pulmonary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis who had pneumonectomy in the early postoperative period, in combination with the continuation of chemotherapy and antibiotic therapy, administered intravenous immunoglobulin pentaglobin to prevent broncho-pulmonary complications. Complications in the form of empyema of the pleural cavity without fistula formation were observed in two people (4.4%), who successfully performed step-by-step operations of thoracostomy and thoracomyoplasty.

In 45 patients from the comparison group, who were not administered in the early postoperative period, complications occurred more often (28.8%) and were more severe. The largest proportion among complications was attributed to the inconsistency of the stump of the main bronchus and the development of pleural empyema (46.7%), for the elimination of which stage operations were required. In 2 (13.3%) patients' progression of the tuberculosis process in a single lung started, which led to their death. The fatal outcome within the first week after the operation resulted in the postoperative pneumonia of the single lung in 3 of 4 patients. As a result, one third of patients (33.3%) with the most severe complications died within 1 month after the operation.

Thus, the use of pentaglobin in the complex surgical treatment of patients with tuberculosis in the early postoperative period after pneumonectomy allowed significantly reducing the incidence of complications and avoiding deaths.

Key words: drug-resistant tuberculosis, surgical treatment, pneumonectomy, bronchopulmonary complications, prophylaxis of complications, Pentaglobin

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Введение

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ). В основе успеха хирургического лечения лежат принципы оптимальной предоперационной подготовки, в первую очередь соблюдение непрерывного режима химиотерапии с продолжением в послеоперационном периоде. Повышению эффективности хирургического лечения способствует использование в предоперационной подготовке различных иммуностропных препаратов, направленных на восстановление нарушенных параметров иммунитета, характерных для больных распространенными деструктивными формами туберкулеза, которые могут усугубляться в результате обширной операционной травмы и выраженной кровопотери [9]. Применение в комплексной предоперационной подготовке Ронколейкина® [1] или Глутоксима® [11] позволило улучшить непосредственные результаты хирургического лечения в плане уменьшения частоты специфических и неспецифических послеоперационных плевральных осложнений.

Наиболее частыми осложнениями инфекционного характера, которые наблюдаются в раннем послеоперационном периоде у больных после пневмонэктомии, являются послеоперационная пневмония единственного легкого, прогрессирование туберкулезного процесса в оставшемся легком, эмпиема плевры [3, 4, 6, 9]. Группу риска по развитию послеоперационных осложнений составляют больные, у которых, несмотря на комплексную предоперационную подготовку, сохраняются бактериовыделение МЛУ/ШЛУ микобактерий и нарушения в иммунной системе.

С целью профилактики ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении тяжелых инфекций для пассивной иммунотерапии используют препараты внутривенных иммуноглобулинов (ВИ), среди которых наиболее эффективным является Пентаглобин®.

Пентаглобин в 32 раза активнее других ВИ в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов благодаря высокому содержанию IgM (12%), успешно применяется для лечения больных с раневой инфекцией, ожогами, перитонитом [2, 8].

Цель исследования

Оценить влияние ВИ пентаглобина на частоту и характер ранних послеоперационных осложнений у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу прогрессирующего деструктивного МЛУ ТБ легких.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 90 больных туберкулезом, оперированных в хирургическом отделении Центрального НИИ

туберкулеза и Университетской клинической больницы фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Основными критериями при отборе больных для исследования были:

- форма туберкулеза (фиброзно-кавернозный, цирротический, казеозная пневмония);
 - распространенность процесса в легком, являющаяся показанием к пневмонэктомии;
 - наличие бактериовыделения с МЛУ и ШЛУ возбудителя.
- Критерии исключения пациентов из исследования:
- обострение специфического воспалительного процесса;
 - декомпенсация сопутствующей патологии;
 - ВИЧ-инфекция;
 - наличие инфильтративного туберкулеза трахеи и главных бронхов.

Из 90 пациентов мужчин было 55 (61%), женщин – 35 (39%). Преобладали больные трудоспособного возраста (25–45 лет) – 63,3%. Почти четверть пациентов (24,4%) составляли лица в возрасте от 18 до 25 лет. Продолжительность предшествующей химиотерапии у 67% пациентов была более трех лет. По клиническим формам преобладали больные фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) (85,5%, причем у 12,5% процесс был двусторонний). Больных казеозной пневмонией (КП) было 8,9%, с цирротическим поражением легкого – 5,6%. Все пациенты были бактериовыделителями, из них у 82 (91%) микобактерии имели МЛУ или ШЛУ. У восьми (9%) больных (в основном с казеозной пневмонией) микобактерии сохраняли чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I ряда.

Пациентов разделили слепым методом на основную группу и группу сравнения по 45 чел. в каждой. По возрасту, полу, длительности заболевания, наличию сопутствующей патологии группы были сопоставимы. Возрастной диапазон с преобладанием среднего работоспособного возраста был характерен для обеих групп. В основной группе было 60% мужчин и 40% женщин; в группе сравнения – 62% и 38% соответственно. Длительное течение заболевания (три года и более) отмечено у 67% больных основной группы и у 68,8% из группы сравнения. У всех пациентов основной группы и 86,6% из группы сравнения выделены МБТ с МЛУ/ШЛУ. По клиническим формам в обеих группах преобладали больные ФКТ (89% и 82,2% соответственно).

Тактика предоперационной подготовки больных обеих групп была одинаковой. Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию (ХТ) по IV–V режиму с учетом чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, в соответствии с приказом Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г. Наряду с ХТ проводили симптоматическую и патогенетическую терапию. Всем больным при наличии сопутствующей патологии назначали консультации специалистов

и соответствующую терапию. При наличии туберкулеза бронха пациенты получали ингаляционную терапию и лечебные фибробронхоскопии (ФБС). С целью иммунокоррекции, в соответствии с показателями иммунного статуса, назначали иммуностропные препараты. Чаще использовали препарат глутоксим по рекомендованной М.В. Сеницыным схеме [11]: 3% раствор глутоксида вводили внутримышечно по 2 мл в течение 21 дня. Операцию пневмонэктомии проводили по стандартам хирургического лечения больных туберкулезом.

Различие между пациентами основной группы и сравнительной заключалось в назначении первым ВИ пентаглобина в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии в дополнении к проводимым послеоперационным мероприятиям. Ведение послеоперационного периода у пациентов группы сравнения было стандартным.

В раннем послеоперационном периоде всем больным продолжали ХТ, дополнительно проводили ингаляционную терапию (муколитики, ПТП, антибиотики), санационные и лечебные ФБС выполняли по показаниям. Послеоперационное ведение плевральной полости не различалось у всех оперированных больных. Пациентам в основной группе в раннем послеоперационном периоде начиная со вторых суток после пневмонэктомии назначали препарат ВИ пентаглобин. Препарат вводили в объеме 200–250 мл 5% раствора внутривенно капельно со скоростью 0,4 мл/кг массы тела/час. Введение препарата повторяли через день. Суммарная доза препарата составляла от 500 до 1200 мл в зависимости от массы тела. В течение 20 мин после окончания вливания за пациентами наблюдали непрерывно.

Методы обследования больных

Всем больным проводилось стандартное комплексное обследование по общепринятой методике с применением современных лучевых, эндоскопических, функциональных и лабораторных методов исследований в динамике. Исследование иммунного статуса проводили пациентам обеих групп перед операцией, через 1–2 дня и через месяц после операции. Определяли популяции лимфоцитов с использованием моноклональных антител на проточном цитофлуориметре Facs Calibur (Becton Dickinson, США). Содержание иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Уровень ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) выявляли по методу преципитации с полиэтиленгликолем.

Статистические методы. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение и стандартную ошибку ($M \pm m$). Различия между изучаемыми показателями считали по критерию Стьюдента. Межгрупповые различия по критерию соответствия (χ^2 Пирсона) считали статистически значимыми с 95% вероятностью безошибочного прогноза.

Результаты исследования

Анализ данных комплексного обследования пациентов в обеих группах в предоперационном периоде позволил выделить ряд факторов риска развития ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии:

- сохранение бактериовыделения МБТ с МЛУ или ШЛУ;
- сохранение неспецифической микрофлоры с преобладанием *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*;
- сохранение активности воспалительного процесса (высокий уровень СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения);
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хронические формы бронхита, панкреатита, вирусного гепатита);
- дисбаланс показателей клеточного и гуморального звена иммунитета.

Из 45 пациентов **основной группы** только у двух человек после операции пневмонэктомии на фоне применения ВИ пентаглобина развилась эмпиема плевральной полости без формирования свища. Этим пациентам потребовались дополнительные этапные операции – торакостомия и торакомиопластика. У 43 пациентов послеоперационный период протекал гладко, отмечена быстрая реабилитация. Таким образом, эффективность комплексного лечения в послеоперационном периоде с использованием пентаглобина составила 95,6%. Частота осложнений в виде эмпиемы плевральной полости составила 4,4%.

У больных из **группы сравнения** в раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 13 человек (28,9%). У 7 из 13 (53,8%) больных развилась эмпиема плевральной полости, причем у 6 из них – с бронхиальным свищем культи главного бронха (46,2%). В 15,5% случаев потребовались дополнительные этапные операции торакостомии, торакомиопластики. У двух (13,3%) пациентов прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком привело к смерти в течение первого месяца. Летальным исходом в течение первой недели после операции закончилась послеоперационная пневмония в единственном легком у трех из четырех больных. В результате 33,3% пациентов с наиболее тяжелыми осложнениями погибли в течение первого месяца после операции.

Таким образом, по эффективности хирургического лечения (72,1%), по частоте осложнений (28,9%) группа пациентов, не получавшая дополнительного введения пентаглобина, статистически значимо ($p < 0,01$) отличалась от основной группы пациентов.

Анализ результатов исследования иммунного статуса у пациентов **основной группы** перед операцией показал, что содержание Т-зрелых (Т-з лф), Т-хелперов (Т-х) и Т-цитотоксических (Т-ц) лимфоцитов было в пределах нормы у большинства больных (соответственно показателям – у 66,7%, 57,7% и 57,7%). Низкое содержание Т-з и Т-х было у 8,9% больных;

у 24,4% снижено содержание Т-ц лимфоцитов. У трети больных было повышенное содержание Т-х, у 15,5% – Т-ц лимфоцитов. В раннем послеоперационном периоде содержание Т-з и Т-х лимфоцитов оставалось в пределах нормы у большинства (62,2%) больных, а у 37,8% пациентов – сниженным. Низкое содержание этих показателей было у значительно большего числа пациентов, чем до операции ($p < 0,01$). Перед операцией содержание иммуноглобулинов всех классов было повышенным либо в пределах нормы. В раннем послеоперационном периоде у 24,4% пациентов наблюдали снижение IgM и IgA.

У пациентов **группы сравнения** до операции содержание Т-з лимфоцитов было нормальным у половины (51,1%) больных, у 24,4% больных – ниже нормы, у остальных – выше нормы. Содержание Т-х и Т-ц лимфоцитов до операции было нормальным только у 20% больных, у половины больных (51,2%) было повышенным, а у четверти пациентов (24,4%) – сниженным. Таким образом, в группе сравнения до операции было статистически значимо больше пациентов, имевших сниженное содержание Т-з и Т-х лимфоцитов ($p < 0,01$), чем в основной группе. В послеоперационном периоде у большинства пациентов (66,6%) содержание Т-з и Т-х было в пределах нормы, а у 33,4% больных – ниже нормы, что практически не отличалось от пациентов основной группы. Содержание Т-ц лимфоцитов у половины (51,2%) пациентов было нормальным, у другой половины (48,8%) – повышенным. Уровень иммуноглобулинов всех классов перед операцией был повышенным у большинства больных. В послеоперационном периоде у 16,7% больных содержание IgM было ниже нормы, а у 33,3% больных было низким IgG.

Через месяц после операции у большинства пациентов, получавших ВИ пентаглобин, наблюдалось более быстрое восстановление до нормы показателей клеточного иммунитета: содержание Т-з и Т-х – у 100% и 80% пациентов соответственно, Т-ц лимфоцитов – 91,1% пациентов. В этой группе не было случаев низкого содержания IgM и IgG, а нормальный уровень IgA отмечался у большинства пациентов.

В группе сравнения восстановление субпопуляций Т-лимфоцитов наблюдалось у 65% пациентов, что было статистически значимо ниже, чем в основной группе. У трети пациентов этой группы оставался низким уровень IgG.

Обсуждение результатов исследования

Современное лечение хирургических больных основано на выполнении квалифицированного оперативного пособия и

рациональной профилактики развития инфекционных осложнений. Вместе с антимикробной, симптоматической терапией показано использование иммуностропных препаратов для профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, больших по объему очагов повреждения и травматичности операций [5, 7].

Результаты проведенного исследования показали, что больные распространенным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, которым показана операция пневмонэктомии, составляют группу риска по развитию в раннем послеоперационном периоде угрожающих жизни осложнений: прогрессирование ТБ, пневмония в единственном легком, эмпиема плевральной полости. По данным ряда авторов, частота эмпиемы плевральной полости без свища после пневмонэктомии составляет от 5,8 до 12% [10]; эмпиема плевры с бронхиальным свищем наблюдается с частотой от 13,3 до 23% случаев при летальности – от 20 до 50% [9, 10, 12]. В нашем исследовании частота развития эмпиемы плевры с бронхиальным свищем в группе сравнения составила 13,3%, что сопоставимо с данными литературы. Летальности от данного осложнения в группах не наблюдалось. По данным литературы, летальность после пневмонэктомии у больных туберкулезом составляет от 8–12 до 5% [6, 9, 10]. По результатам нашего исследования показатель летальности после пневмонэктомии среди всех оперированных больных (90 чел.) составил 5,5%, а среди больных из группы сравнения – 11%. Применение препарата ВИ пентаглобина в раннем послеоперационном периоде позволило в шесть раз снизить частоту послеоперационных осложнений и более полноценно восстановить иммунологические показатели.

Заключение

Применение препарата из группы внутривенных иммуноглобулинов – пентаглобина – в комплексном хирургическом лечении больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии позволяет избежать грозных осложнений, которые могут привести к смерти больного, существенно повысить эффективность лечения и уменьшить материальные затраты на последующее лечение, несмотря на высокую стоимость самого препарата.

Литература

1. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным IL-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 20 с.
2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И., Евстифеева О.В. и др. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции // Хирургия. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 13-17.

3. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.А., Токаев К.В. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С.18-22.
4. Гордон А.А., Викторова И.Б. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 39-42.
5. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии // Поликлиника. – 2009. – № 3. – С.7-9.
6. Елькин А.В., Титаренко О.Т., Эсмедяева Д.С. и др. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 5. – С. 31-34.
7. Кранин, Д.Л., Федоров А.Ю., Назаров Д.А., Ткачев Е.В. и др. Опыт применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения (пентаглобин) при оперативном лечении инфекционного эндокардита // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 21-24.
8. Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова Л.Ж. Применение внутривенных иммуноглобулинов (пентаглобина) при инфекционных заболеваниях // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 2. – С. 29-31.
9. Мамедбеков Э.Н., Алиев К.А., Шукярова Р.Р. Оценка специфичности и чувствительности предикторов послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 25-28.
10. Сабиров Ш.Ю., Нематов О.Н., Маюсупов Ш.Э. и др. Новые подходы к обширным резекциям легких и пульмонэктомии при распространенном и лекарственно-устойчивом туберкулезе // Молодой ученый. – 2017. – № 5.2 (139.2). – С. 49-51.
11. Синицын М.В. Применение тиопозтинов в комплексном лечении туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 29 с.
12. Трусов В.Н., Некрасов Е.В., Файзуллин Д.Р., Семенов Г.И. Остеопластическая торакомиопластика, сохраняющая каркасность грудной стенки, как вариант хирургического лечения пациентов с эмпиемой остаточной плевральной полости после пневмонэктомии // Туберкулез и социально- значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 13-17.

Сведения об авторах

Пенаги Сурхаб Ниджат-Алиевич – заведующий III хирургическим отделением ГБУ «Буйнакский противотуберкулезный диспансер Министерства здравоохранения Республики Дагестан», аспирант ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 368222, Республика Дагестан, г. Буйнакс, ул. Ломоносова, д. 77

Тел. + 7 (87237) 2-21-30

e-mail: penagi79@gmail.com

Багиров Мамед Адилевич – руководитель хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел: 8 (499) 785-90-60

e-mail: bagirov60@gmail.com

Можокина Галина Николаевна – ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

e-mail: mojokina@mail.ru

Эргешова Ануш Эдуардовна – врач-хирург хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

e-mail: dr.akhachatryan@mail.ru

Пенаги Рамиль Ниджат-Алиевич – младший научный сотрудник хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

e-mail: ramilpenagi@gmail.com