

На правах рукописи

**Аветисян
Армен Оникович**



**Профилактика специфических послеоперационных осложнений
у больных лекарственно – резистентным фиброзно–кавернозным
туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим**

14.00. 27 – хирургия
14.00. 26 - фтизиатрия

Автореферат
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург – 2003г.

Работа выполнена в Государственном учреждении «Санкт–Петербургский научно–исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Алексей Владимирович Елькин
Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Юрий Николаевич Левашев

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Петр Казимирович Яблонский

доктор медицинских наук, профессор
Оксана Ивановна Король

Ведущее учреждение: НИИ фтизиопульмонологии Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова

Защита состоится 10 июня 2003г. на заседании диссертационного
совета Д.208.092.01 при Государственном учреждении
«Санкт–Петербургский научно – исследовательский институт
фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения
Российской Федерации»
(191036, Санкт – Петербург, Лиговский пр., д. 2/4)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Санкт–Петербургский научно – исследовательский институт фтизиопульмонологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Автореферат разослан « 8 » мая 2003г

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук

Т.И. Виноградова

Актуальность исследования. Низкая эффективность консервативного лечения лекарственно - резистентного туберкулеза легких определяет необходимость более активного использования хирургических методов лечения. Вместе с тем, несмотря на значительные успехи предоперационной подготовки и совершенствование технических приемов операций по поводу туберкулеза легких, частота специфических послеоперационных осложнений существенно не уменьшается и в последние годы колеблется от 15% до 55% (Шайхаев А.Я., Наумов В.Н., 2000, Кариев Т.М., Бабаджанова Н.А., 2000, Репин Ю.М., 2001, Краснов В.А. и соавт., 2002, Елькин А.В., Кобак М.Э., 2002, Anno H., 1991).

Снижение эффективности предоперационной подготовки обусловлено рядом факторов, наиболее значимыми из которых являются лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (ЛУ МБТ), дисфункции иммунитета и плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, что существенно осложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания.

Установлено, что течение туберкулеза сопровождается уменьшением количества Т-лимфоцитов и угнетением их функциональной активности. Дисбаланс в иммунной системе особенно выражен при остротекущем туберкулезе, а также хроническом его течении с развитием лекарственной устойчивости МБТ (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1981, Авербах М.М., 1989, Tikkenaka S., 1981).

Известно, что длительная специфическая полихимиотерапия также отрицательно влияет на иммунитет (Александрова А.Е. и соавт., 1996, Agarossi A., 1990). При прогрессировании туберкулеза, развитии множественных деструкций легких и тканевой гипоксии усугубляется вторичный клеточный иммунодефицит (Иванова Л.А. с соавт., 1990, Жестков К.Г. с соавт., 1997).

Ранее было доказано клиническое значение иммунокоррекции в предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ), поскольку само оперативное вмешательство также способствует угнетению иммунитета, снижению фагоцитарной активности крови и общего количества Т-лимфоцитов (Литвинов В.И. с соавт., 1976, Левашев Ю.Н. и соавт., 1989, Виницкий Л.И. и соавт., 1996, Saba T. M., 1969, Hashimoto H. et. al., 1991).

Для коррекции дисфункции иммунитета применяются различные препараты, существенным недостатком которых является их направленное воздействие на определенные звенья иммунитета (Басек Т.С., 2000, Faist E. et. al., 1996).

В связи с изложенным, применение в комплексной предоперационной подготовке больных ФКТ препарата Глутоксим, представляющего новый

класс веществ - тиопозтинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопозитических факторов, с целью профилактики побочных реакций в процессе интенсивной химиотерапии, а также нормализации иммунного статуса больных является перспективным и патогенетически обоснованным.

Цель работы. Повышение эффективности хирургического лечения больных прогрессирующим ФКТ легких с ЛУ МБТ за счет включения в комплексную предоперационную подготовку препарата Глутоксим.

Задачи исследования. 1. Уточнить иммунологические особенности больных прогрессирующим ФКТ с ЛУ МБТ, нуждающихся в хирургическом лечении.

2. Разработать методику комплексной предоперационной подготовки больных ФКТ с ЛУ МБТ с включением в схему лечения иммуномодулятора Глутоксима.

3. Изучить эффективность предоперационной подготовки и результаты хирургического лечения больных ФКТ легких с ЛУ МБТ после лечения Глутоксимом.

4. Усовершенствовать способ ранней диагностики наиболее грозного специфического послеоперационного осложнения – туберкулезной эмпиемы плевры.

Научная новизна. Определены иммунологические факторы риска специфических послеоперационных осложнений у больных ФКТ с ЛУ МБТ.

Научно обосновано применение иммунокорректора нового класса Глутоксима в комплексной предоперационной подготовке совместно с противотуберкулезными препаратами.

Предложено динамическое определение уровня АДА в плевральном экссудате после пневмонэктомии, что позволяет выделить группу больных с повышенным риском развития специфической эмпиемы плевры.

Практическая ценность работы. Определены критерии иммунологических нарушений у больных ФКТ легких с ЛУ МБТ.

Показана целесообразность использования нового метаболического иммуномодулятора Глутоксима в предоперационной подготовке совместно с интенсивной туберкулостатической полихимиотерапией для улучшения переносимости химиопрепаратов, нормализации иммунного дисбаланса и профилактики специфических послеоперационных плевроролечных осложнений.

Для ранней диагностики специфической эмпиемы плевры после пневмонэктомии по поводу прогрессирующего ФКТ легких обосновано динамическое определение уровня АДА в плевральном экссудате.

Основные положения выносимые на защиту.

1. Иммуитет у больных ФКТ легких с полирезистентностью МБТ характеризуется выраженной недостаточностью клеточного и активацией гуморального звена. Усиление продукции интерлейкина 2 (ИЛ-2), индуцированного туберкулином (ППД), в сочетании с его низким синтезом при стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) свидетельствует о нарастании тяжести процесса.

2. Иммунокоррекция Глутоксимом способствует повышению и нормализации исходно угнетенных показателей специфического клеточного ответа, функциональной активности лимфоцитов, продукции ИЛ-2, индуцированной ФГА, исходно сниженного числа зрелых Т – лимфоцитов.

3. Применение Глутоксима одновременно с 4-5 противотуберкулезными препаратами улучшает переносимость полихимиотерапии, существенно снижая частоту побочных реакций.

4. Включение Глутоксима в комплексную предоперационную подготовку повышает эффективность предоперационного лечения по критерию прекращения бактериовыделения.

5. Применение Глутоксима в предоперационном периоде улучшает непосредственные результаты хирургического лечения, достоверно снижая частоту специфических послеоперационных осложнений.

6. Определение уровня АДА в плевральном экссудате после пневмоэктомии позволяет выделить группу больных с высоким риском развития туберкулезной эмпиемы плевры в ранние сроки после операции.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, подана заявка на изобретение (№ 2002129545 от 04-11-02).

Апробация и внедрение материалов диссертации. Материалы по теме диссертации доложены и обсуждены на: 10 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, 12 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, заседании Общества фтизиатров Санкт – Петербурга (март 2003г).

Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы отделения хирургии туберкулеза легких СПб НИИ фтизиопульмонологии, 2-ой городской противотуберкулезной больницы, а также в учебный процесс кафедры фтизиатрии СПб МАПО.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на _____ страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, список литературы содержит _____ отечественных и _____ зарубежных источников.

Материал и методы исследования

В соответствии с задачами исследования представлен анализ результатов клинических наблюдений за 92 больными, госпитализированными в отделение хирургии туберкулеза легких СПбНИИФ с 1995г. по 2001г. по поводу прогрессирующего ФКТ легких с бактериовыделением и ЛУ МБТ после многомесячного неэффективного консервативного лечения. В предоперационном периоде всем пациентам проведена интенсивная предоперационная подготовка с применением 4-5 специфических препаратов, подобранных в соответствии с лекарственной чувствительностью МБТ. В основной группе (47 больных) в предоперационной подготовке использовался новый иммуномодулятор Глутоксим. Пациенты контрольной группы (45) получали только туберкулостатические препараты.

Глутоксим применялся в течении 15 дней в предоперационном периоде через 2-3 недели после начала туберкулостатической терапии. Использована следующая схема введения препарата: по 1,0 мл 3% раствора в/м утром (30мг) и 2,0 мл 1% раствора (20мг) в/м вечером.

По степени распространенности основного деструктивного процесса (на основании рентгенологических данных) больные разделены на 2 подгруппы: I – с поражением до шести сегментов, II - более шести сегментов.

Как в основной, так и в контрольной группах преобладали мужчины - 72,8%. Возраст больных колебался от 18 до 55 лет. Пациенты до 30 лет составляли 22,8%, от 30 до 45 лет – 51,1%, старше 45 лет - 26,1%.

Из 92 больных оперировано 66 человек (37 больных основной группы и 29- контрольной). 26 пациентов по различным причинам выписаны без операции, из них 10 (21,3%) человек основной группы и 16 (35,6%) – контрольной: неэффективная предоперационная подготовка, прогрессирование распространенного туберкулезного процесса и др.

При поражении легких до шести сегментов выполнялись резекции легких различного объема, тогда как при поражении более шести сегментов - только пневмонэктомии.

При поступлении больных в клинику проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, включавшее:

Клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели: АЛТ, АСТ, сахар крови, креатинин, мочевины, протромбин, фибриноген. После выполнения пневмонэктомии еженедельно определялась активность аденозиндеаминазы (АДА) в плевральной жидкости по методу Giusti (1974).

Бактериологическое исследование мокроты или промывных вод бронхов производилось методами прямой бактериоскопии, флотации и посева. Посевы мокроты выполнялись на среды Леванштейна-Йенсена и Финна.

Определялась также лекарственная устойчивость МБТ к туберкулостатическим препаратам.

Рентгенологическое исследование включало обзорную рентгенографию в прямой и боковой проекциях, томографическое исследование зоны поражения. По показаниям выполнялись боковая томография, томография средостения, бронхография.

Иммунологические исследования включали количественную и качественную оценку параметров клеточного и гуморального иммунитета.

Противотуберкулезные антитела (ПТАТ) определялись в следующих серологических реакциях: потребления комплемента (РПК) в модификации Б.Е.Кноринг (1973), (диагностический уровень составлял 17 у.е.), пассивного гемолиза (РГЛ) в модификации Б.Е.Кноринг (1975), (диагностический уровень - 5 у.е.), концентрация иммуноглобулинов изучалась методом радиальной иммунодиффузии (Mancini et. al.,1965), концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля при относительной норме 60-70 у.е.

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов производилась в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител фирмы «МЕД-Био-Спектр» к CD3+, CD4+, CD8+ по следующим показателям относительной нормы (Кетлинский С.А., 1998):

CD3 (Т-лимфоциты) 50-76 %, абсол. 1100-1700-мл.

CD4 (хелперы-индукторные клетки) 31-46%, абсол.700-1100-мл.

CD8 (цитотоксические клетки) 26-40%, абсол. 500-900-мл.

Соотношения CD4/CD8 - 1,5-1,8

Определение функциональной активности Т – лимфоцитов осуществлялось в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на ФГА и ППД. Удельный вес бластных форм вычисляли по отношению к общему количеству подсчитанных клеток. Использовался туберкулин Линниковой (ППД) в конечной дозе 26 мкг-мл и ФГА отечественного производства, конечная концентрация 5 мкг-мл. Оценка велась по мазкам, окрашенным по Романовскому-Гимза после 96- часовой инкубации.

Уровень индуцированной ФГА и ППД продукции IL-2 моноуклерами периферической крови определялся биологическим методом с использованием IL-2 зависимой линии СТLL-2 при относительной норме индуцированного ФГА 10-25 у.е. (Кетлинский С.А.,1998).

Недостаточность клеточного звена иммунитета оценивалась интегрально по степени снижения комплекса показателей, характеризующих количественные и качественные параметры клеточного иммунитета: CD3<50%, CD4/CD8<1,2, РБТЛ на ФГА<50 % и IL-2 ФГА<5 у.е.

Клинико-иммунологическая характеристика больных

Клиническая характеристика. Изучение клинической симптоматики показало, что у большинства больных отмечены симптомы интоксикации и объективные признаки прогрессирующего ФКТ лёгких (табл. №1).

Таблица №1.

Клинико-лабораторные симптомы заболевания

Показатели		Группы					
		основная		контрольная		всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
Распространенность поражения	<=6 сегм	20	42,6	19	42,2	39	42,4
	>6 сегм	27	57,4	26	57,8	53	57,6
Симптомы интоксикации		33	70,2	33	73,3	66	73,3
Боль в грудной клетке		22	46,8	18	40,0	40	43,5
Одышка при физ. нагрузке		28	59,6	25	55,5	53	57,6
Лейкоциты ≥ 9		15	31,9	13	28,9	28	30,4
СОЭ >30		19	40,4	17	37,8	36	39,1
Влажные хрипы в легких		9	19,1	7	15,5	16	17,4
Количество мокроты	до 30 мл	12	25,5	10	22,2	22	23,9
	>30 мл	35	74,5	35	77,8	70	76,1

Как видно, в обеих группах клинические симптомы интоксикации, боли в грудной клетке, лейкоцитоз более 9.10^6 и СОЭ свыше 30 мм/час достоверно чаще регистрировались у пациентов с распространенным процессом (>6 сегментов). Очевидно, что сравниваемые группы аналогичны как по распространенности специфического поражения легких, так и по частоте клинических и лабораторных симптомов интоксикации.

У всех больных выявлена ЛУ МБТ, выраженность которой достоверно не отличалась в обеих группах.

При поступлении в стационар у основной части больных (78,7% основной группы и 80% - контрольной) выявлена фаза прогрессирования специфического процесса.

Закономерна взаимосвязь между объемом поражения легкого и фазой процесса: все больные с поражением более шести сегментов легкого имели фазу прогрессирования, тогда как у пациентов с меньшим объемом поражения фаза относительной стабилизации и прогрессирования регистрировались с одинаковой частотой.

Иммунологическая характеристика больных. Исследование иммунного статуса показало, что у всех больных имелась дисфункция иммунитета, выражающаяся в основном в подавлении факторов клеточного и повышении гуморального ответа. В зависимости от характера заболевания (распространенности, фазы процесса) отмечены существенные различия в состоянии Т- и

В-систем иммунитета. Уровень продукции IL-2, индуцированного ФГА (IL-2 – ФГА), характеризовался низкими, а при индукции ППД (IL-2 – ППД), напротив, высокими значениями у лиц с поражением более шести сегментов. Наличие продукции IL-2, индуцированного ФГА, (≥ 5 у.е.) при отсутствии выработки IL-2, индуцированного ППД, достоверно чаще встречалось при ограниченном процессе (в 21,4% случаев против 2,3% при распространенном ФКТ). Концентрация ЦИК в крови при ограниченных процессах достоверно превышала таковую при распространенных ($76 \pm 1,6$ у.е. против $70,9 \pm 1,9$ у.е. ($p < 0,05$)).

При неуклонном прогрессировании туберкулеза усугублялась недостаточность клеточного звена иммунитета. Лимфопения ($\leq 17\%$), низкий пролиферативный ответ на ФГА ($< 50\%$) и ППД ($\leq 3,0\%$) выявлены при поступлении в стационар у 40,4%, 53,1%, 51,0% больных в фазе прогрессирования и только у 17,7%, 18,7%, 18,5% ($p < 0,05$) в фазе относительной стабилизации. Отсутствие продукции IL-2 в ответ на стимуляцию клеток ППД с сохраненной выработкой IL-2, стимулированного ФГА (> 5 у.е.), более характерно для фазы стабилизации (у 28,6% больных против 5,3% в фазе прогрессирования, $p < 0,05$). В содержании зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических клеток существенных различий в зависимости от фазы процесса не определялось.

Наряду с клеточным иммунодефицитом у большинства больных, госпитализированных в фазе прогрессирования, чаще наблюдалось резкое увеличение синтеза ПТАТ (> 18 у.е. по данным РГЛ), IgA ($> 3,0$ г/л) и IgG (> 17 г/л), низкий или нормальный (< 70 у.е.) уровень ЦИК в крови по сравнению с пациентами с фазой относительной стабилизации (в 78,6%, 65,1%, 42,0%, 50% случаев против 46,1%, 56,2%, 31,2% и 26,7% соответственно).

Таким образом, выраженная недостаточность клеточного иммунитета и активация гуморального, а также усиление продукции IL-2, индуцированного ППД, в сочетании с его низким синтезом при стимуляции ФГА свидетельствуют о нарастании тяжести процесса. Снижение содержания в крови больных концентрации ЦИК при более тяжелом течении процесса, очевидно, связано с их интенсивным переходом в ткань с последующим развитием в ней иммунологических и иммунопатологических процессов. Выраженный синтез IL-2, индуцированного ППД, при отсутствии его выработки в ответ на ФГА, возможно, свидетельствует о патологическом действии гиперчувствительности замедленного типа.

Эффективность комплексной предоперационной подготовки.

Результаты комплексной предоперационной подготовки оценивали по исчезновению или нарастанию клинических и рентгенологических признаков

активности ФКТ, изменению характеристик бактериовыделения и иммунологических показателей. Учитывая, что в ряде случаев отмечена разнонаправленная динамика различных клинико-рентгенологических показателей, для комплексной оценки результатов предоперационной подготовки использовалась обобщающую характеристику – фазу специфического процесса.

Клиническую эффективность предоперационной подготовки оценивали по следующим критериям: «положительная динамика», «без динамики» и «отрицательная динамика».

«Положительная динамика» характеризовалась существенным уменьшением или прекращением жалоб, ликвидацией лихорадки, улучшением клинико-лабораторных показателей (снижение СОЭ до 15 мм/ч, лейкоцитов до 9×10^6). В основной группе позитивная клиническая динамика отмечена у 59,6% больных, в контрольной группе – у 28,9% ($p < 0,05$).

«Без динамики» - отсутствие позитивных клинико-лабораторных показателей по сравнению с данными обследования на момент поступления - в основной группе у 17 (36,2%) больных, в контрольной у 22 (48,9%) ($p > 0,05$).

«Отрицательная динамика» - нарастание жалоб, ухудшение клинико-лабораторных показателей. В основной группе она отмечена у 2 (4,2%) и в контрольной - у 10 больных (22,2%) ($p < 0,05$).

Положительная рентгенологическая динамика заключалась в рассасывании перикавитарной инфильтрации и бронхогенной диссеминации, а также уменьшении размеров каверн, отмечена в основной группе у 21 (44,7%), в контрольной – у 11 (24,4%) больных ($p < 0,05$).

Отсутствие рентгенологической динамики констатировано у 20 (42,5%) пациентов основной группы и у 21 (46,7%) – контрольной.

Отрицательная рентгенологическая динамика характеризовалась увеличением перикавитарной инфильтрации и очаговой диссеминации и зарегистрирована в основной группе у 6 (12,8%) и в контрольной – у 13 (28,9%) пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, в основной группе достоверно чаще отмечалось исчезновение или существенное уменьшение частоты и интенсивности клинико-лабораторных симптомов болезни, а также рентгенологических признаков инволюции специфического процесса. Нарастание клинических симптомов болезни и ухудшение рентгенологической картины после курса предоперационной подготовки достоверно чаще наблюдались в контрольной группе.

Бактериологическая эффективность. После интенсивной предоперационной подготовки в контрольной группе удалось абациллировать 20% больных, тогда как в основной - 38,3%, что почти в 2 раза выше, $p < 0,05$ (рис.1).

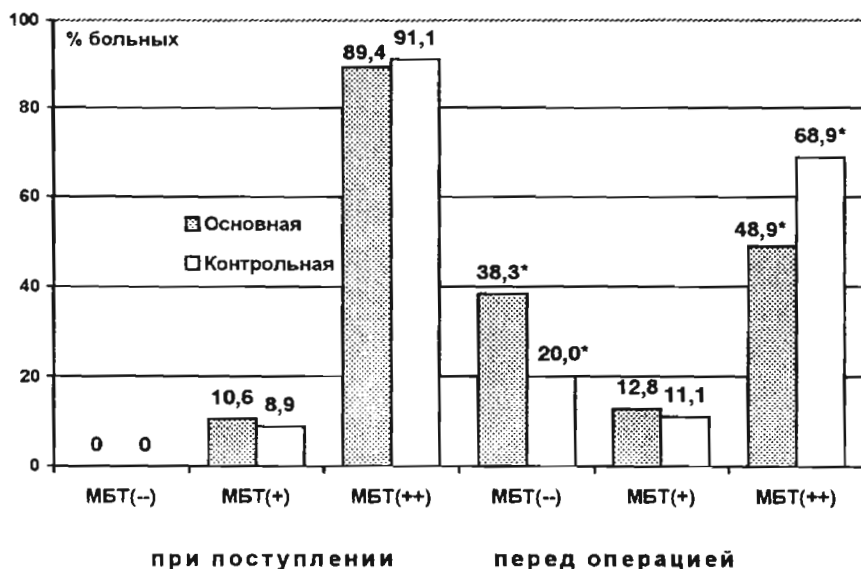


Рис. 1. Динамика бактериовыделения

* достоверность различий между группами: $p < 0,05$

Динамика фазы процесса. После интенсивной предоперационной подготовки, несмотря на улучшение бактериологических, клинкорентгенологических показателей, у большинства пациентов обеих групп сохранились признаки активности ФКТ легких. Удельный вес больных с высокой активностью специфического процесса (фаза прогрессирования) после лечения в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной (46,8% и 66,7% соответственно, $p < 0,05$). Фаза относительной стабилизации в основной группе также регистрировалась чаще, чем в контрольной (36,2% и 24,4% соответственно, $p < 0,1$). Фаза стабилизации ФКТ больных (с отсутствием бактериовыделения и перикавитарной инфильтрации) в основной группе достигнута у 17%, в контрольной - 8,9%, $p < 0,05$ (рис. 2).

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что применение Глутоксима в предоперационной подготовке больных ФКТ с ЛУ МБТ в сочетании с интенсивной специфической полихимиотерапией существенно повышает эффективность лечения, что проявляется в более быстрой и выраженной положительной клинической динамике, абациллировании 38,3% па-

циентов и достижении фазы стабилизации специфического процесса у 17% больных.



достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,1$

Рис.2. Фаза специфического процесса перед операцией

Профилактика побочных реакций в процессе предоперационной подготовки.

В процессе интенсивной предоперационной специфической терапии отмечены ототоксические, аллергические, токсические и токсикоаллергические побочные реакции.

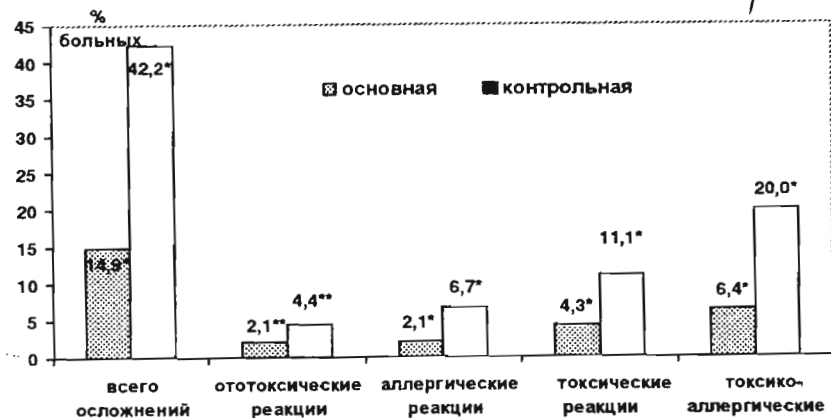
Частота этих осложнений представлена на рис.3.

В общей сложности побочные реакции в процессе интенсивной предоперационной подготовки развились у 28,3% больных (14,9% - в основной и 42,2% - в контрольной группе, $p < 0,05$). Наиболее часто возникали токсические и токсикоаллергические реакции. Именно эти поражения имели наибольшее клиническое значение, поскольку требовали длительной отмены туберкулостатигов или снижения дозировок.

Ототоксические реакции на фоне внутримышечного введения канамицина или стрептомицина наблюдались в основной группе у 2,1% больных и в контрольной - у 4,4%. У всех пациентов препарат (канамицин или стрептомицин) был отменен.

В большинстве случаев с антибиотиками аминогликозидного ряда были связаны и аллергические реакции (зуд, высыпания различного характера,

дерматит, конъюнктивит, эозинофилия). Они развились в основной группе у 2,1% больных, а в контрольной - у 6,7% и были купированы после назначения десенсибилизирующих средств и (или) отмены препаратов.



достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,1$

Рис.3 Осложнения специфической полихимиотерапии в предоперационном периоде

Токсические реакции проявлялись повышением уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины. Во всех случаях токсические реакции были связаны с гепато- и нефротоксичным воздействием противотуберкулезных препаратов при их сочетанном применении в высоких концентрациях и встречались в основной группе у 4,3%, а в контрольной у 11,1% пациентов.

Токсикоаллергические реакции проявлялись эозинофилией, снижением аппетита, появлением тяжести или болей в правом подреберье, тошнотой и чаще всего были связаны с использованием рифампицина и высоких доз изониазида. В основной группе они отмечались у 6,4% больных, а в контрольной у 20%. Во всех случаях доза препарата была уменьшена.

Из полученных данных следует, что как общая частота побочных реакций на химиотерапию с применением пяти – шести туберкулостатиков в высоких дозировках, так и удельный вес их наиболее тяжелых форм (токсических и токсикоаллергических поражений) у больных, получавших Глутоксим, были значительно ниже.

Таким образом, выявлено важное свойство Глутоксима – предотвращение побочных реакций в процессе интенсивного лечения туберкулеза. Это позволяет рекомендовать его применение в качестве препарата сопровождения при проведении интенсивных курсов противотуберкулезной терапии или у больных с высоким риском развития побочных реакций, имеющих хронические гепатиты, язвенную болезнь, побочные реакции на химиопрепараты в анамнезе.

Иммунологическая эффективность предоперационной подготовки.

Анализ иммунологических показателей после лечения Глутоксимом выявил отчетливую тенденцию к нормализации исходно измененных показателей иммунитета. Наиболее выраженное стимулирующее действие Глутоксим оказывал на клеточное звено иммунитета. Повышение количественных и качественных показателей клеточных факторов иммунитета после курса предоперационной подготовки отмечено у 60%-75% больных основной группы и 38%-52% контрольной. Исходно низкие или слабо выраженные показатели специфического клеточного ответа ($\leq 3,0\%$ бластов), функциональной активности лимфоцитов ($< 50\%$ бластов) и продукции ИЛ-2, индуцированной ФГА (≤ 5 у.е.), возросли соответственно с $1,8 \pm 0,24\%$ до $3,2 \pm 0,6\%$, с $29,3 \pm 1,3\%$ до $36,8 \pm 0,2\%$ и с $0,85 \pm 0,2$ у.е до $11,4 \pm 3,6$ у.е. ($p < 0,05$). Удельный вес больных с исходно недостаточным содержанием $CD3^+$ -клеток (50%), значительным угнетением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ППД (78,6%), снижением на ФГА (45%) и недостаточной продукцией индуцированного ФГА ИЛ-2 (77%) уменьшилось соответственно до 28,9%, 32,3%, 68,6%, 59,0% ($p < 0,05$). При этом аналогичные показатели в группе контроля в те же сроки исследования оставались без изменений, либо продолжали ухудшаться. Заметного влияния Глутоксима на показатели гуморального иммунитета (уровень ППАТ, иммуноглобулинов, ЦИК) не обнаружено. Следовательно, можно предположить сдерживающее влияние Глутоксима на выработку лимфоцитами ИЛ-2 в ответ на ППД. Среди больных с исходным отсутствием продукции ИЛ-2 при индукции ППД увеличение его уровня отмечалось у 40% больных контрольной группы и лишь у 10% - основной.

Сравнительная оценка влияния Глутоксима на иммунный статус больных, отличающихся протяженностью основного поражения, показала, что наиболее отчетливо стимулирующее действие препарата на исходно угнетенную пролиферативную способность лимфоцитов проявляется у больных с ограниченным процессом (табл. №2).

Таблица №2.

Динамика показателей клеточного иммунитета после комплексного лечения с применением Глутоксима

Параметры	Обследованная группа	Распространенность	n	До лечения	После лечения	↑
РБТЛ на ППД <=3,0%	Основная	<=6 сегм.	9	1,20 ± 0,38	3,18 ± 1,22*	57,14
		>6 сегм.	23	1,81 ± 0,20	3,25 ± 0,72*	65,0
	Контрольная	<=6 сегм.	10	2,31 ± 0,42	1,54 ± 0,53*	28,5
		>6 сегм.	19	1,07 ± 0,27	2,13 ± 0,58	57,1
РБТЛ на ФГА <50%	Основная	<=6 сегм.	4	29,25 ± 3,47	42,85 ± 2,61*	75**
		>6 сегм.	15	29,27 ± 1,54	34,85 ± 1,90*	75,0
	Контрольная	<=6 сегм.	4	31,51 ± 4,56	28,54 ± 3,93	0
		>6 сегм.	12	33,83 ± 1,15	33,89 ± 1,83	55,6
CD4 ⁺ <30%	Основная	<=6 сегм.	10	22,01 ± 1,25	28,13 ± 2,61	75,0
		>6 сегм.	17	21,40 ± 1,20	24,54 ± 1,31	60,0
	Контрольная	<=6 сегм.	8	22,22 ± 1,82	23,25 ± 2,12	50,0
		>6 сегм.	16	21,59 ± 1,25	22,12 ± 2,71	53,8
CD8 ⁺ <26%	Основная	<=6 сегм.	15	16,21 ± 1,20	18,85 ± 1,50	72,7
		>6 сегм.	22	15,32 ± 0,91	18,35 ± 1,21	60,0
	Контрольная	<=6 сегм.	13	17,43 ± 1,12	19,31 ± 2,21	55,5
		>6 сегм.	20	18,82 ± 1,13	20,41 ± 1,34	41,2
IL-2-ФГА ≤5 у.е.	Основная	<=6 сегм.	11	2,45 ± 0,93	11,94 ± 3,72*	100**
		>6 сегм.	19	1,47 ± 0,45	11,55 ± 4,13*	100**
	Контрольная	<=6 сегм.	9	2,54 ± 0,98	6,15 ± 2,97	53,3
		>6 сегм.	19	2,51 ± 0,82	1,98 ± 0,97	0
IL-2-ППД <0,5 у.е.	Основная	<=6 сегм.	5	0,34 ± 0,21	0,21 ± 0,03	0**
		>6 сегм.	6	0,53 ± 0,15	0,32 ± 0,15	16,7
	Контрольная	<=6 сегм.	7	0,41 ± 0,22	1,96 ± 0,13	50,0
		>6 сегм.	8	0,55 ± 0,21	0,71 ± 0,22	33,3

Условные обозначения: ↑-удельный вес больных, характеризующихся повышением показателей иммунитета после лечения; индексом * обозначены достоверные различия в показателях до и после лечения; индексом ** - достоверные отличия от контроля.

Оказалось, что число больных с повышением и нормализацией количества зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических клеток, уровня продукции IL-2, индуцированного ФГА, после лечения Глутоксимом во всех случаях при ограниченном процессе было выше, чем при распространенном. В контрольной группе как при ограниченном, так и при распространенном процессе эти показатели были существенно ниже. Продукция IL-2 при стимуляции ППД в контрольной группе нарастала чаще, чем у больных, леченных Глутоксимом.

Таким образом, можно прийти к заключению, что Глутоксим при ограниченных процессах способствует повышению исходно угнетенных показателей специфического клеточного ответа, нормализации функциональной ак-

тивности лимфоцитов, продукции ИЛ-2, индуцированной ФГА, повышает исходно низкое количество зрелых Т-лимфоцитов. У больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких препарат также способствует усилению индуцированной ФГА продукции ИЛ-2. Однако, наиболее выраженный клинический эффект Глутоксим оказывал при его включении в предоперационную схему лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом ограниченной протяженности, отличающихся исходно лимфопенией ($\leq 17\%$), дефицитом Т-клеток ($< 50\%$), низкой индуцированной продукцией ИЛ-2, высоким уровнем ППАТ при сохраненной пролиферативной активности лимфоцитов (РБТЛ на ППАТ $> 3\%$, РБТЛ на ФГА $\geq 50\%$), и независимо от характера изменений в синтезе иммуноглобулинов, ЦИК.

Применение Глутоксима при распространенном ФКТ было особенно эффективным у больных с умеренно сниженными количественными и качественными показателями клеточного иммунитета и отсутствием продукции ИЛ-2, индуцированного ППАД.

Результаты исследования свидетельствуют об иммуномодулирующем действии Глутоксима и целесообразности его использования в предоперационной подготовке больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Результаты хирургического лечения.

В общей сложности после курса предоперационной подготовки оперировано 66 больных (37 основной и 29 контрольной групп). Структура произведенных операций представлена в таблице №3.

Таблица №3.

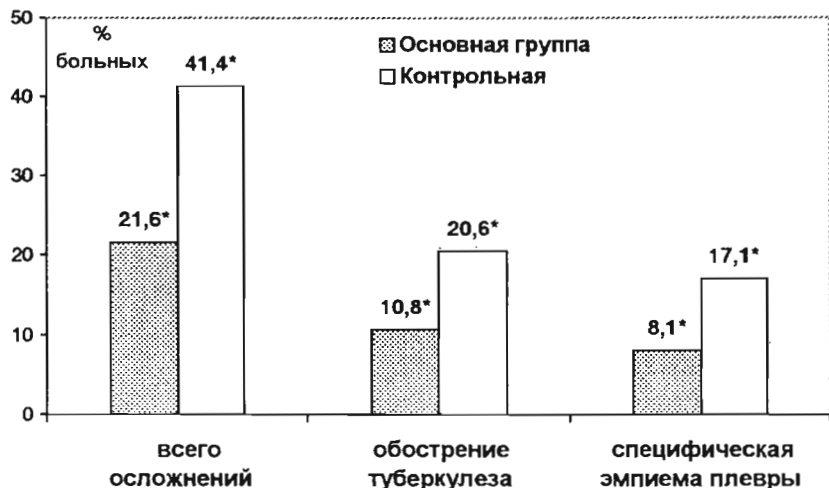
Виды выполненных операций

Группы больных	n	Лобэктомии		Комбинированные резекции легких		Пневмонэктомии	
		абс	%	абс	%	абс	%
Основная	37	9	24,3	7	18,9	21	56,8
Контрольная	29	6	20,7	8	27,5	15	51,7
Всего	66	15	22,7	15	22,7	36	54,6

При поражении легких до шести сегментов выполнены только резекции легких, тогда как при поражении больше шести сегментов - пневмонэктомии.

Послеоперационные специфические плевролегочные осложнения (специфическая эмпиема, в т. числе с бронхиальным свищем, обострение туберкулеза) развились у 18 больных (27,3% от общего числа оперированных). В

контрольной группе частота специфических осложнений достигла 37,9%, в основной существенно меньше - 18,9%, $p < 0,05$ (рис.4).



*достоверность различий между группами: $p < 0,05$

(Количество осложнений в связи с их множественностью не соответствует числу больных)

Рис. 4. Частота специфических послеоперационных осложнений

Частота осложнений в обеих группах нарастала по мере увеличения протяженности поражения легочной ткани и, следовательно, увеличения объема операции. Так, при поражении легкого до шести сегментов специфические плеврорегочные осложнения после резекции легких развились у 6 больных (20%), в группе с поражением легкого больше шести сегментов – у 12 (33,3%) ($p < 0,05$).

Для контроля течения послеоперационного периода после пневмонэктомии помимо общедоступных и известных методов (исследования клеточного состава экссудата, бактериоскопии и посева содержимого плевральной полости, а также определения осадка экссудата в пробирках) у 23 пациентов был применен метод определения активности АДА в плевральном экссудате.

При ретроспективном анализе полученных данных пациенты разделены на две группы. Первая – больные со специфической эмпиемой плевры, развитие которой подтверждено бактериологическими и гистологическими методами (8). Методом посева у 6 пациентов выделены микобактерии туберкулеза в сроки от четырех до шести недель после операции. В двух случаях при отрицательных бактериологических данных развитие туберкулезной эмпиемы подтверждено гистологическим методом (после повторной операции).

Во второй группе больных (15) отмечено гладкое послеоперационное течение с отсутствием клинических симптомов поражения плевры. По данным бактериоскопии и посева плеврального экссудата микобактерии туберкулеза не выделены на всем протяжении госпитального периода.

Значения активности АДА, трехкратно определявшиеся после пневмонэктомии, сопоставлялись, начиная с 3-5 дня после операции и в течение следующих двух недель (табл.4).

Таблица №4.

Динамика активности АДА ($\bar{x} \pm m$) в плевральной жидкости в различные сроки после пневмонэктомии

Группы	Сроки исследования		
	I неделя	II неделя	III неделя
I группа	39,4 ± 4,0 *	46,5 ± 5,0 *	58,3 ± 6,4 *
II группа	23,7 ± 1,8	29,2 ± 3,1	28,9 ± 4,3

* достоверность различий между группами: $p < 0,05$

Оказалось, что в анализируемые сроки после операции активность АДА в плевральном экссудате у больных первой группы достоверно превышала таковую у пациентов второй группы.

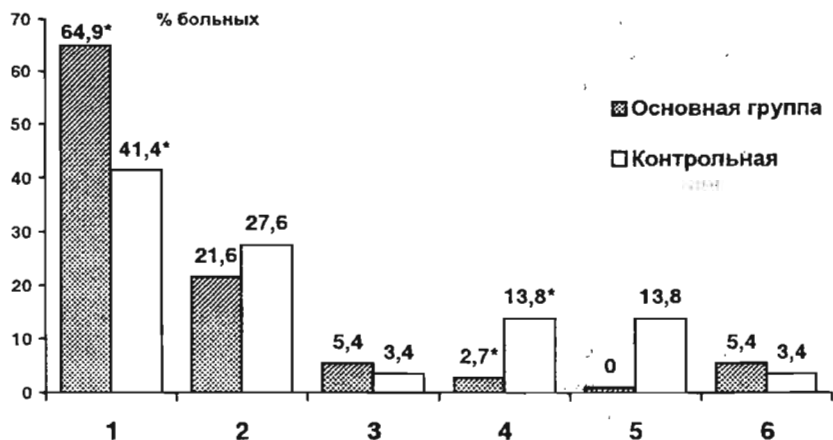
С учетом порогового уровня АДА установлено, что информативность теста возрастает от 1-ой к 3-ей неделе наблюдения за больными. У пациентов первой группы на первой неделе после операции уровень АДА был выше порогового значения в 54% случаев, а на 3 неделе - у 100% больных.

В то же время у 93,3% больных второй группы, судя по цифрам специфичности теста, уровень АДА был ниже порогового. Соответственно возрастала предиктивная ценность отрицательного теста и его диагностическая эффективность: до 100% и 93,8% соответственно.

Различия в частоте выявления значений активности АДА выше порогового в указанные сроки делает необходимым повторные исследования в течение трех – четырех недель после операции.

Закономерно, что у больных с массивным бактериовыделением специфические плевроролечные осложнения развились почти в 5 раз чаще, чем у абациллированных пациентов, и почти в 4,5 раза чаще, чем у олигобацилярных. Среди оперированных в фазе стабилизации туберкулеза специфические послеоперационные осложнения не зарегистрированы, у оперированных в фазе относительной стабилизации они развились в 12,6%, а в фазе прогрессирования – у 49,2%, т.е. в 4 раза чаще. Эти данные подтверждают хорошо известное влияние активности специфического процесса на частоту возникновения специфических послеоперационных осложнений.

Непосредственные результаты хирургического лечения представлены на рис. 5.



1 – выздоровление без осложнений	4 – улучшение с остаточными изменениями
2 – выздоровление после ликвидации осложнений	5 – летальность от специфических инфекционных осложнений
3 – выздоровление после повторных операций	6 – летальность от системных осложнений

* достоверность различий между группами: $p < 0,05$

Рис. 5. Непосредственные результаты хирургического лечения

В основной группе выздоровление без осложнений отмечено у 64,9% оперированных, тогда как в контрольной группе – только 41,4%, ($p < 0,05$). Послеоперационные плеврорегочные осложнения удалось ликвидировать консервативными или малоинвазивными методами (плевральная пункция, дренирование плевральной полости) в основной группе у 21,6% больных и в контрольной – у 27,6%.

Выздоровление после повторных операций в основной группе отмечалось у 2 больных (5,4%), в контрольной – у 1 (3,4%). Улучшение с остаточными изменениями наблюдалось в основной группе у 1 (2,7%) и в контрольной – у 4 (13,8%) больных.

Летальность вследствие послеоперационных специфических инфекционных осложнений составила в контрольной группе 13,8%, в основной летальных исходов не отмечено.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что применение Глутоксима в комплексной предоперационной подготовке больных ФКТ с ЛУ МБТ оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, позволяет значительно улучшить переносимость интенсивной полихимиотерапии и повысить ее результативность. Достигнутые в результате комплексной предоперационной подготовки с применением Глутоксима позитивные бактериологические, иммунологические и клинические результаты позволяют существенно улучшить эффективность хирургического лечения больных прогрессирующим ФКТ за счет снижения частоты специфических послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Иммунологическими особенностями больных прогрессирующим ФКТ с ЛУ МБТ являются: угнетение клеточного и повышение гуморального звена иммунитета, снижение уровня продукции ИЛ – 2, индуцированного ФГА с повышением его при индукции ППД.

2. Применение Глутоксима в комплексной предоперационной подготовке способствует росту числа зрелых Т- лимфоцитов, Т – хелперов, повышает их функциональную активность, а также уровень продукции ИЛ –2, индуцированного ФГА. При ограниченной протяженности поражения эффективность применения Глутоксима была максимальной.

3. Использование Глутоксима в сочетании с 4-5 туберкулостатиками в предоперационной подготовке улучшает ее переносимость, в три раза уменьшая частоту побочных реакций.

4. Включение препарата Глутоксим в комплексную предоперационную подготовку повышает эффективность хирургического лечения ФКТ с ЛУ МБТ, сокращая частоту специфических послеоперационных осложнений в два раза.

5. Динамическое определение уровня АДА в плевральном экссудате в ближайшие две недели после пневмонэктомии позволяет выявить группу больных с повышенным риском развития специфической эмпиемы плевры.

Практические рекомендации

1. Применение препарата Глутоксим в предоперационном периоде показано больным прогрессирующим ФКТ легких с ЛУ МБТ.

2. Включение Глутоксима в комплексную предоперационную подготовку показано во всех случаях плохой переносимости противотуберкулезных препаратов в анамнезе, при проведении интенсивной предоперационной подготовки с применением 4-5 АБП, а также у больных с сопутствующим хроническим гепатитом, язвенной болезнью.

3. Применение Глутоксима в предоперационном периоде показано больным с лимфопенией (<17%), низким содержанием зрелых Т- лимфоцитов (<50%), Т – хелперов (<30%), снижением функциональной активности лимфоцитов и уровня ИЛ –2, индуцированного ФГА.

4. В раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии необходимо определять уровень АДА в плевральном экссудате, что позволяет в течении 10-15 дней после операции выделить пациентов с высоким риском развития специфической эмпиемы плевры.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Репин Ю.М., Аветисян А.О. Значение инфекционных факторов риска в хирургии туберкулеза легких // 10 национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме.- СПб., 2000. – С.285.

2. Репин Ю.М., Елькин А.В., Аветисян А.О., Отген Т.Ф. Лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя // Сб. пособий для врачей. – СПб., 2000. – С. 9-15.

3. Аветисян А.О., Титаренко О.Т., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. Активность аденозиндеаминазы плеврального выпота после пневмонэктомии при ФКТ // 12 национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2002. – С. 271.

4. Кноринг Б.Е., Кожемякин Л.А., Левашев Ю.Н., Елькин А.В., Аветисян А.О. Предоперационная иммунокоррекция Глутоксимом при ФКТ легких // 12 национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2002. – С. 288.

5. Титаренко О.Т., Елькин А.В., Дьякова М.Е., Аветисян А.О., Эсмедляева Д.С. Биохимические критерии эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ // 12 национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2002. – С. 314.

6. Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Дьякова М.Е., Аветисян А.О., Ряснянская Т.Б., Перова Т.Л. Возможности прогнозирования эффективности предоперационной подготовки больных ФКТ // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - № 4.- 2003.- С. 41-44.

7. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Аветисян А.О., Басек Т.С., Сахарова И.Я. Спектр иммунологических нарушений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Материалы 7 Росс. съезда фтизиатров. - М., 2003. – С. 69.

8. Заявка на изобретение №2002129545 от 04.11.02. Способ ранней диагностики туберкулезных эмпием у фтизиохирургических больных после пневмонэктомии / О.Т.Титаренко, А.О. Аветисян, А.В. Елькин, Т.Л. Перова.

Список основных сокращений

- СД – Cluster of Differentiation (кластер дифференцировки)
- СД3 – зрелые Т – лимфоциты
- СД4 – хелперно-индукторные Т – клетки
- СД8 – цитотоксические Т – клетки
- ИЛ-2 – интерлейкин 2
- ППД - очищенный препарат туберкулопротеина
- ПТАТ – противотуберкулезные антитела
- РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
- РГЛ – реакция пассивного гемолиза
- РПК – реакция потребления комплемента
- ФГА – фитогемагглютинин
- ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез
- ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- АДА – аденозиндезаминаза
- Ig A – иммуноглобулин класса А
- Ig G – иммуноглобулин класса G

Отпечатано с готового оригинал-макета в НПФ «АСТЕРИОН»
Заказ 81. Подписано в печать 08.05.2003 г. Бумага офсетная.
Формат 60x84¹/₁₆. Объем 1,5 п. л. Тираж 100 экз.
Санкт-Петербург, 193144, а/я 299, тел. /факс (812) 271-48-93,

Internet: <http://home.comset.net/nix> E-mail: nix@comset.net