

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

АЛЛА ИЛЬНИЧНА ГОРДОН, канд. мед. наук, зав. отделением для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», Новокузнецк, Россия, тел. 8-384-337-83-05, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

ИРИНА БОРИСОВНА ВИКТОРОВА, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава РФ, Новокузнецк, Россия, тел./факс: 8-384-345-42-19, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить некоторые проблемные вопросы хирургии МЛУ ТБ. *Материал и методы.* Проведен анализ 720 случаев ЛУ/МЛУ туберкулеза (ТБ) за 5-летний период (2008—2012 гг.), из которых 141 (19,6%) больной был оперирован по поводу ТБ органов дыхания. *Результаты и их обсуждение.* Среди всех оперированных больных преобладали впервые выявленные случаи ТБ ($n=86$; 75,4%), лица с МЛУ ($n=66$; 57,9%); хирургическое лечение чаще проводилось по поводу туберкулем ($n=88$; 73,7%) и фиброзно-кавернозного ТБ ($n=19$; 16,7%). Доля хирургического закрытия полостей распада составила в среднем за 5 лет 24,8%. Причинами неудачи ($n=8$) комплексного лечения МЛУ ТБ стали отрывы от лечения ($n=2$; 25%) и спектр ЛУ с наличием устойчивости к инъекционным препаратам и/или фторхинолонам ($n=6$; 75%). *Заключение.* Хирургическое лечение туберкулеза с ЛУ/МЛУ МБТ без адекватной химиотерапии неспособно излечить от ТБ, а сохраняющееся бацилловыделение на фоне химиотерапии может быть расценено как противопоказание к плановому хирургическому лечению ЛУ/МЛУ ТБ, так как свидетельствует о неэффективности проводимой химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ, ШЛУ, хирургическое лечение туберкулеза.

THE CHALLENGES OF SURGICAL TREATMENT OF DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

ALLA I. GORDON, PhD, Head of the department for drug-resistant tuberculosis treatment, GKUZ KO «Novokuznetsk Clinical TB Dispensary», Novokuznetsk, Russia, tel. 8-384-337-83-05, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

IRINA B. VIKTOROVA, PhD, Associate Professor, Phthisiopulmonary Department, GBOU DPO «Sate Medical Institute for Postgraduate Training» Russian Ministry of Health, Novokuznetsk, Russia, tel. 8-384-345-42-19, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Abstract. *Aim* — to explore the challenges of surgical treatment of drug resistant tuberculosis. *Material and method.* An analysis of 720 cases of drug resistant and MDR tuberculosis (TB) over a 5-year period (2008—2012) was made; 141 of all patients (19,6%) underwent surgical treatment of pulmonary TB. *Results.* Among all these patients the majority were new TB cases ($n=86$; 75,4%), persons with MDR ($n=66$; 57,9%), surgical treatment more often was performed in patients with tuberculomas ($n=88$; 73,7%) and fibrous cavernous TB ($n=19$; 16,7%). In a 5-year period 24,8% of cavities were closed due to surgery. The causes of comprehensive treatment failure ($n=8$) were defaults ($n=2$; 25%) and the presence of drug resistance to injectables and/or fluoroquinolones ($n=6$; 75%). *Conclusion.* Surgical treatment of MDR tuberculosis without adequate chemotherapy is unable to cure TB; persistent positive smear/culture during chemotherapy can be regarded to be a contraindication to the elective surgical treatment of MDR TB, because it indicates the effectiveness of chemotherapy.

Key words: tuberculosis, MDR, XDR, surgical treatment of tuberculosis.

Введение. Хирургическое лечение является одним из важных вспомогательных методов лечения туберкулеза, дополняющее адекватную антибактериальную терапию.

Непростым и дискуссионным является вопрос о показаниях и противопоказаниях к хирургическому лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью/множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ/МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Общепринятыми показаниями для оперативного лечения туберкулеза являются осложнения туберкулеза (пневмоторакс, эмпиема плевры, рецидивирующие массивные легочные кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству), туберкулемы средних и крупных размеров, особенно с распадом, толстостенные полости, а также ограниченный фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) либо ФКТ по типу разрушенного легкого при малом поражении второго легкого.

Вопрос о противопоказаниях оказывается более сложным и неоднозначным, и при обсуждении противо-

показаний к хирургическому лечению ЛУ/МЛУ ТБ в отечественной фтизиохирургии существуют разные мнения.

Так, некоторые авторы обоснованно считают, что залогом эффективности комбинированной терапии (ХТ в сочетании с хирургическими методами) является сформированный так называемый «благоприятный предоперационный фон». Под этим термином понимается сочетание нескольких факторов: положительная клинкорентгенологическая динамика на фоне адекватной химиотерапии (ХТ) деструктивного туберкулеза с рассасыванием свежих очагово-инфильтративных изменений и уменьшением перифокального воспаления вокруг каверн или туберкулем, прекращение бактериовыделения, сохраненная лекарственная чувствительность МБТ не менее чем к 3—4 противотуберкулезным препаратам, а также проведение максимально радикального хирургического лечения. Для формирования такого «благоприятного фона» требуется в среднем около 6 мес адекватной консервативной терапии. При этом

Количество выписанных и оперированных больных за период с 2008 по 2012 г.

Год	Выписаны		В том числе оперированы во время ОКЛ		В том числе взяты на ОКЛ после операции		Всего оперированы	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2008	135	100,0	35	25,9	6	4,4	41	30,4
2009	136	100,0	22	16,2	4	2,9	26	19,1
2010	148	100,0	21	14,2	7	4,7	28	18,9
2011	150	100,0	20	13,3	8	5,3	28	18,6
2012	151	100,0	16	10,6	2	1,3	18	11,9
<i>Всего</i>	720	100,0	114	15,8	27	3,8	141	19,6

особо подчеркивается, что резекционная хирургия МЛУ туберкулеза бесперспективна в условиях отсутствия адекватной ХТ препаратами резерва. Так, сохраняющееся бацилловыделение на фоне проводимой ХТ, сохранение респираторных и общих симптомов, наличие инфильтративных изменений вокруг каверн или туберкулем, активного туберкулеза крупных бронхов, непереносимость препаратов резерва расценивались как предиктор неэффективного лечения: обострения и рецидивы специфического процесса наблюдались у каждого второго больного, отсутствие выздоровления — у 30,8% больных. Такой «неблагоприятный фон» приводил к увеличению числа ранних послеоперационных осложнений и реактиваций ТБ, ухудшал непосредственные ближайшие и отдаленные исходы хирургических вмешательств [2, 3].

Другие авторы предлагают проводить хирургическое лечение (коллапсохирургические вмешательства) у больных с распространенным прогрессирующим деструктивным туберкулезом с МЛУ МБТ на высоте вспышки, несмотря на высокий риск послеоперационных осложнений (около 20%), в том числе несмотря на риск дальнейшего прогрессирования туберкулеза [1].

Анализ зарубежной литературы также отображает отсутствие единства взглядов на эту проблему. До настоящего времени открытыми остаются следующие вопросы: является ли сохраняющееся на фоне лечения бацилловыделение противопоказанием к плановому хирургическому вмешательству, необходимо ли оперативное лечение в случае неэффективности проводимой ХТ в качестве «терапии отчаяния», а также в случаях ШЛУ ТБ? В настоящее время нерешенными остаются и вопросы длительности ХТ после оперативного лечения МЛУ ТБ (обсуждаются сроки от 6 до 24 мес послеоперационной химиотерапии) [9, 12].

Сегодня ряд авторов, занимающихся проблемой хирургического лечения ТБ с ЛУ/МЛУ МБТ, к неблагоприятным прогностическим факторам при хирургическом лечении ЛУ/МЛУ ТБ относят низкий индекс массы тела перед оперативным лечением, наличие ЛУ к фторхинолонам либо ШЛУ ТБ, а также сохраняющееся бацилловыделение перед операцией (как показатель неэффективности антимикробной терапии, в отсутствие которой никакое плановое хирургическое вмешательство неприемлемо). Большинство авторов рекомендуют использовать хирургические методы только для лечения осложнений и последствий ТБ [4, 5, 6, 8, 10, 11]. Кроме того, существует точка зрения, что в плановом хирургическом вмешательстве нуждаются не более 5% больных МЛУ ТБ, а некоторые авторы сомневаются в целесообразности плановых хирургических вмешательств при МЛУ ТБ в регионах с неэффективной программой по контролю над ТБ, с

большой распространенностью ВИЧ-инфекции и низким уровнем доходов на душу населения [7].

Материал и методы. Нами изучены истории болезни 720 пациентов, выписанных из отделения для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза за 5 лет (2008—2012 гг.). Среди выписанных 720 пациентов 141 (19,6%) был оперирован по поводу туберкулеза органов дыхания (табл. 1).

Результаты и их обсуждение. Большинство среди всех пациентов, оперированных во время основного курса лечения (ОКЛ) (*n*=114), составили впервые выявленные больные туберкулезом (*n*=86; 75,4%), рецидивы туберкулеза составили 7,9% (*n*=9), доля пациентов с хроническим течением туберкулеза была 16,7% (*n*=19).

У 14 (51,9%) из 27 пациентов, взятых на основной курс лечения (ОКЛ) препаратами II ряда после оперативного лечения, сведения о лекарственной устойчивости были получены из операционного материала, у 13 пациентов (48,1%) — из мокроты, взятой на посев до выполнения хирургического вмешательства.

Модели лекарственной устойчивости и режимы лечения туберкулеза у больных, оперированных во время ОКЛ, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Модели лекарственной устойчивости среди больных, оперированных во время основного курса лечения препаратами резерва

Модель ЛУ	<i>n</i>	%	Режим лечения
МЛУ	66	57,9	IV
ЛУ	41	36,0	Индивидуальный
Неуточненная ЛУ	7	6,1	IIb или IV
<i>Всего</i>	114	100,0	

Среди форм туберкулеза, по поводу которых проводилось оперативное лечение, преобладали туберкулемы (*n*=88; 73,7%), фиброзно-кавернозный туберкулез был у 19 больных (16,7%), кавернозный туберкулез — у 6 (5,3%), ограниченная эмпиема плевры была в одном случае (0,8%). Характеристика оперативных вмешательств при указанных формах туберкулеза была следующей: резекции выполнены в 84 случаях (73,6%), лобэктомии — в 15 (13,2%), пульмонэктомии — в 3 (11,4%), торакопластика — в 1 (0,87%) и плеврэктомия — в 1 (0,87%). Из 84 резекций легких 11 были двусторонними, 7 — комбинированными. Среди 15 больных, которым были выполнены лобэктомии, в двух случаях имела место билобэктомия. Вклад хирургического лечения в закрытие полостей распада приведен в табл. 3.

Вклад хирургического лечения в закрытие полостей распада, 2008—2012 гг.

Год	Всего с CV(+)		Закрыты консервативно		Закрыты оперативно		Всего закрыты	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2008	122	100,0	65	53,3	24	19,7	89	73,0
2009	120	100,0	51	42,4	14	11,7	65	54,2
2010	107	100,0	40	37,4	13	12,1	53	49,5
2011	94	100,0	30	31,9	15	16,0	45	47,9
2012	103	100,0	50	48,5	12	11,7	62	60,2
Всего	546	100,0	236	43,2	78	14,3	314	57,5

Таким образом, 11,7—19,3% полостей за 5-летний период были закрыты оперативным путем, в среднем этот показатель составил 14,3%.

За изученный 5-летний период (2008—2012 гг.) закрытие каждой 4-й полости было достигнуто хирургическим путем; по годам этот показатель составил от 19,4 до 33,3% (табл. 4).

Таблица 4

Доля хирургического закрытия полостей в изученной группе больных, 2008—2012 гг.

Год	Закрыты консервативно		Закрыты оперативно		Всего закрыты	
	n	%	n	%	n	%
2008	65	73,0	24	27,0	89	100,0
2009	51	78,5	14	21,5	65	100,0
2010	40	75,5	13	24,5	53	100,0
2011	30	66,7	15	33,3	45	100,0
2012	50	80,6	12	19,4	62	100,0
Всего	236	75,2	78	24,8	314	100,0

Среди пролеченных нами больных за период 2008—2012 гг. (n=720) 94 пациента были с рецидивом туберкулеза (IБ группа диспансерного учета); стоит отметить, что эти пациенты составили 13,1% от всех выписанных из отделения больных. 17 (18,1%) из этих 94 больных были оперированы ранее. Таким образом, почти каждый 5-й пациент с рецидивом ЛУ/МЛУ туберкулеза в прошлом перенес хирургическое вмешательство по поводу туберкулеза.

Всего среди выписанных за период с 2008 по 2012 г. 36 больных были с прогрессированием либо с рецидивом туберкулеза после операции (IA и IБ группы ДУ). Сроки наступления обострения или рецидива туберкулеза после хирургического вмешательства были следующими: в течение первого года после операции — у 16 больных (44,4%), в срок от 1 до 2 лет после операции — у 8 (22,2%), от 2 до 3 лет — у 4 больных (22,2%), через 3 года и более — у 8 больных (44,4%). Причина рецидива или прогрессирования туберкулеза после операции, вероятно, состояла в том, что у этих пациентов не было сведений о лекарственной устойчивости и

ее спектре до хирургического лечения (как правило, в связи отсутствием бацилловыделения). Поэтому после операции эти пациенты получали неадекватную терапию препаратами I ряда. Стоит отметить, что в период проведения настоящего анализа в отделении находилось 7 пациентов с прогрессированием или рецидивом туберкулеза с ЛУ/МЛУ МБТ после хирургического лечения, т.е. каждый 10-й пациент отделения.

Также нами были проанализированы причины неудач лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (n=8) с применением препаратов резерва в сочетании с хирургическим вмешательством за указанный период.

Первой и наиболее банальной причиной явилось прерывание химиотерапии. Так, у пациентов, перенесших пульмонэктомию по поводу МЛУ ТБ с сохраненной чувствительностью к препаратам резерва и прекративших лечение досрочно (n=2), через год появилось прогрессирование туберкулеза в единственном легком.

Второй (и основной) причиной явилась модель лекарственной устойчивости, т.е. наличие у пациента такого спектра устойчивости к препаратам резерва, который не позволил подобрать адекватную схему химиотерапии. За проанализированный 5-летний период мы наблюдали 6 неудач, обусловленных суперустойчивыми формами туберкулеза у больных, подвергнутых хирургическому лечению в сочетании с химиотерапией препаратами резерва. Как правило, в описанных случаях имели место «операции отчаяния»; так, 5 из 6 пациентов были бациллярны к моменту операции, т.е. их не удалось абаццилировать длительным консервативным лечением. Одна пациентка была небаццилярна в течение 6 мес перед операцией, но у нее имелась тяжелая фоновая патология в виде сахарного диабета I типа с лабильным течением. Модели устойчивости у больных с прогрессированием МЛУ ТБ после операции приведены в табл. 5.

Таким образом, у всех этих больных имела место устойчивость к 3 и более препаратам резерва, в том числе к инъекционным препаратам и/или фторхинолонам (Fq) (т.е. в 83,3% случаев имела место ШЛУ МБТ). Такую устойчивость можно расценивать как предиктор неудачи лечения.

Таблица 5

Модели лекарственной устойчивости у больных с прогрессированием ТБ после хирургического вмешательства по поводу суперустойчивого туберкулеза (n=6)

n	Изониазид	Рифампицин	Стрептомицин	Этамбутол	Канамицин	Капреомицин	Этионамид	Циклосерин	Офлоксацин	ПАСК
1	+	+	+	+	+	+	S	S	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	S	+
3	+	+	+	+	+	+	+	S	+	S
4	+	+	+	+	+	+	+	S	+	S
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	S	S	+	+	+	S

Модели лекарственной устойчивости у больных с эффективным комбинированным лечением суперустойчивого туберкулеза (n=2)

n	Изониа- зид	Рифампи- цин	Стрептоми- цин	Этамбу- тол	Канами- цин	Капреоми- цин	Этиона- мид	Циклосе- рин	Офлокса- цин	ПАСК
1	+	+	+	+	S	S	+	+	S	+
2	+	+	+	+	+	S	+	+	S	+

Мы пришли к заключению, что невозможность абациллировать больного консервативным методом является противопоказанием к хирургическому лечению; нельзя «абациллировать хирургическим путем», так как популяция МБТ не подавлена, что фактически обеспечивает прогрессирование туберкулеза после операции.

В то же время у двух больных с суперустойчивым туберкулезом комбинированное лечение было эффективным; оба пациента были абациллированы до хирургического лечения и имели такие модели лекарственной устойчивости, когда, несмотря на наличие ЛУ к трем и более препаратам резерва, лекарственная чувствительность к фторхинолонам и хотя бы к одному инъекционному препарату была сохранена (табл. 6).

Выводы:

1. Хирургическое лечение туберкулеза с ЛУ/МЛУ МБТ без адекватной химиотерапии неспособно излечить от туберкулеза; плановые оперативные вмешательства могут быть лишь составной частью комплексного лечения туберкулеза при адекватной химиотерапии.

2. Сохраняющееся бацилловыделение на фоне химиотерапии является противопоказанием к плановому хирургическому лечению ЛУ/МЛУ туберкулеза, поскольку свидетельствует о неэффективности химиотерапии.

3. Наличие ТБ с ШЛУ МБТ (МЛУ + устойчивость к фторхинолонам + устойчивость к аминогликозидам/капреомицину) может быть расценено как предиктор неудачи лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов, Д.В. Коллапсохирургия в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Краснов. — Новосибирск, 2006. — 25 с.
2. Стрелис, А.А. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и клиническая реабилитация больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Стрелис. — Томск, 2005. — 48 с.
3. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, О.В. Анастасов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 1. — С.85—93.
4. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. / M. Gegia, I. Kalandadze, R.R. Kempker [et al.] // Int. J. Infect. Dis. — 2012. — № 16(5). — P.e391—396.
5. Dewan, R.K. Surgical interventions in multidrug-resistant tuberculosis: Retrospective analysis of 74 patients treated at a tertiary level care centre/ R.K. Dewan, H. Pratap // Ind. J. Thorac. Cardiovas. Surg. — 2006. — № 22. — P.15—18.
6. Gimferrer, J.M. Role of surgery in drug-resistant pulmonary tuberculosis/ J.M. Gimferrer, C.A. Mestres // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2005. — № 13. — P.201—202.
7. Ormerod, L.P. Role of surgery in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis / L.P. Ormerod // Thorax. — 2007. — № 62. — P.377.

8. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis / H.J. Kim, C.H. Kang, Y.T. Kim [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — № 28(3). — P.576—580.
9. Pulmonary resection for extensively drug resistant tuberculosis in Kwazulu-Natal, South Africa / A. Idriss, N. Padayatchi, D. Reddy [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2012. — № 94(2). — P.381—386.
10. Role and outcome of surgery for pulmonary tuberculosis / A. Olcmen, M.Z. Gunluoglu, A. Demir [et al.] // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2006. — № 14. — P.363—366.
11. Role of surgery in pulmonary tuberculosis / J.G. Freixinet, J.J. Rivas, F. Rodríguez De Castro [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2002. — № 8(12). — P.782—786.
12. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis / M.W. Kang, H.K. Kim, Y.S. Choi [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — № 89(5). — P.1597—1602.

REFERENCES

1. Краснов, Д.В. Коллапсохирургия в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Краснов. — Новосибирск, 2006. — 25 с.
2. Стрелис, А.А. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и клиническая реабилитация больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Стрелис. — Томск, 2005. — 48 с.
3. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, О.В. Анастасов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 1. — С.85—93.
4. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. / M. Gegia, I. Kalandadze, R.R. Kempker [et al.] // Int. J. Infect. Dis. — 2012. — № 16(5). — P.e391—396.
5. Dewan, R.K. Surgical interventions in multidrug-resistant tuberculosis: Retrospective analysis of 74 patients treated at a tertiary level care centre/ R.K. Dewan, H. Pratap // Ind. J. Thorac. Cardiovas. Surg. — 2006. — № 22. — P.15—18.
6. Gimferrer, J.M. Role of surgery in drug-resistant pulmonary tuberculosis/ J.M. Gimferrer, C.A. Mestres // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2005. — № 13. — P.201—202.
7. Ormerod, L.P. Role of surgery in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis / L.P. Ormerod // Thorax. — 2007. — № 62. — P.377.
8. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis / H.J. Kim, C.H. Kang, Y.T. Kim [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — № 28(3). — P.576—580.
9. Pulmonary resection for extensively drug resistant tuberculosis in Kwazulu-Natal, South Africa / A. Idriss, N. Padayatchi, D. Reddy [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2012. — № 94(2). — P.381—386.
10. Role and outcome of surgery for pulmonary tuberculosis / A. Olcmen, M.Z. Gunluoglu, A. Demir [et al.] // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2006. — № 14. — P.363—366.
11. Role of surgery in pulmonary tuberculosis / J.G. Freixinet, J.J. Rivas, F. Rodríguez De Castro [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2002. — № 8(12). — P.782—786.
12. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis / M.W. Kang, H.K. Kim, Y.S. Choi [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — № 89(5). — P.1597—1602.