

УДК 616.24-006.6-089:616.24-002.5

Ю. Н. Левашев, А. Л. Акопов, А. В. Елькин, Т. С. Басек,
М. Г. Ковалев, В. Е. Перлей, П. К. Яблонский, Г. В. Николаев

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

СПб НИИ фтизиопульмонологии, НИИ пульмонологии СПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Подавляющее большинство больных раком легкого (РЛ) являются злостными курильщиками. Следовательно, одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных РЛ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), проявляющаяся бронхиальной обструкцией, эмфиземой, нарушениями секреции бронхиальной слизи, атрофией слизистой воздухопроводящих путей. Основным патологическим процессом при ХОБЛ является эмфизема, сущность которой состоит в постепенном разрушении тончайших стенок легочных альвеол и межалвеолярных перегородок, в которых осуществляется газообмен. Это ведет к слиянию соседних альвеол в более крупные полости, в результате чего легочная ткань начинает напоминать крупнопористую губку. При этом суммарная газообменная поверхность альвеол, в норме достигающая 90–100 м², прогрессивно сокращается, нарушается диффузия кислорода в кровь и развивается дыхательная недостаточность. Разрушение альвеолярной ткани, в которой содержатся эластические волокна, обуславливает снижение общей эластичности легких. Они становятся дряблыми, теряют способность содействовать уменьшению собственного объема во время выдоха. Не имеющие хрящевого каркаса мелкие бронхи, проходимость которых также поддерживается эластическим напряжением, начинают спадаться на выдохе. Вследствие этого нарушается бронхиальная проходимость и формируется клапанный механизм. Давление внутри альвеол увеличивается, и легкие перераздуваются воздухом. Описанные изменения ведут к тяжелым функциональным последствиям. Обеспечение организма кислородом оказывается недостаточным, а энергия, которую приходится затрачивать на осуществление легочной вентиляции, увеличивается [2–4].

По данным НИИ пульмонологии СПбГМУ, ХОБЛ наблюдается у 86% оперированных больных РЛ. Большинство из них — мужчины. Легкую ХОБЛ диагностируют у 39% больных (объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁) более 75% должного), средней степени тяжести — у 55% (ОФВ₁ 50%–75% должного), тяжелую — у 6% больных (ОФВ₁ менее 50% должного).

Как показано в целом ряде исследований, наличие ХОБЛ существенно влияет на частоту послеоперационных осложнений и смертность [5]. При этом чем тяжелее ХОБЛ, тем ниже толерантность больного к оперативному вмешательству. Нами проведено ретроспективное исследование результатов хирургического лечения 200 больных РЛ, перенесших вмешательства на легких с 1992 по 2000 г.: пневмонэктомии выполнены

120, лобэктомии — 80 больным (табл. 1). Течение послеоперационного периода у больных с сопутствующей ХОБЛ было достоверно более тяжелым, чем у больных без ХОБЛ. Кроме того, чем ниже был ОФВ₁, тем хуже были непосредственные результаты операции. Так, из 94 больных с ХОБЛ средней степени тяжести ранние послеоперационные осложнения развились у 39 (41,5%), а из 72 больных с легкой ХОБЛ — у 21 (29,2%) ($p < 0,05$).

В связи с этим больным РЛ с сопутствующей ХОБЛ с целью определения переносимости планируемого оперативного вмешательства (операбельность), уменьшения числа послеоперационных осложнений и выделения группы больных, которым показана предоперационная подготовка, показано исследование функциональных резервов, включающее в себя спирометрию и анализ газового состава крови. Наиболее важный показатель, рекомендуемый многими авторами в качестве основного параметра для оценки переносимости вмешательства на легком, — ОФВ₁. Уровень ОФВ₁ ниже 1,0–1,2 л расценивается некоторыми исследователями как противопоказание к лобэктомии, а уровень ниже 1,8–2,0 л — как противопоказание к пневмонэктомии. Резекция легкого обычно противопоказана, если Р_аО₂ менее 60 мм рт. ст., однако при оценке этого показателя необходимо учитывать возможность шунтирования крови. В спорных ситуациях необходима оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Этот показатель должен быть не ниже 60% должного. Многие авторы считают идеальным методом прогнозирования послеоперационных осложнений нагрузочные тесты (эргометрию, эргоспирометрию), поскольку эти исследования позволяют оценить и респираторные, и кардиоваскулярные резервы больного [4]. Основным прогностическим фактором является максимальное потребление кислорода во время нагрузки (допустимый уровень потребления кислорода, позволяющий выполнить лобэктомию, — 10 мл · кг⁻¹ · мин⁻¹).

Мы полагаем, что для уточнения функциональной операбельности больных РЛ с сопутствующей ХОБЛ, особенно среднетяжелой и тяжелой, необходимо эходоплерокардиографическое исследование. Для этого мы использовали стандартные и некоторые дополнительные [1; 7] методики, а также специально разработанные для детального обследования правых отделов сердца пошаговые диалоговые программы, которые облегчают раннюю диагностику правожелудочковой недостаточности и легочной гипертензии [8]. Проведенные исследования показывают, что у больных со среднетяжелой ХОБЛ основные исследуемые показатели мало отличаются от таковых у здоровых. В отличие от этого при тяжелой ХОБЛ практически всегда выявляется легочная гипертензия — давление в легочной артерии составляет в среднем $45,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. Отмечалось значимое снижение как систолической, так и диастолической функций правого желудочка: уменьшение фракции изгнания до $42,0 \pm 1,2\%$, фракции систолического укорочения — до $1,7 \pm 0,12$ и увеличение конечнодиастолического размера до $3,6 \pm 0,1$ см. Выявленные изменения не расценивались как абсолютные противопоказания к операции, а служили основанием для проведения ряда мероприятий, включая интраоперационный инвазивный волюметрический мониторинг функции

Таблица 1

Характеристика раннего послеоперационного периода больных РЛ в зависимости от наличия сопутствующей ХОБЛ

	Послеоперационные осложнения, %*	Послеоперационная летальность, %*	Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, сут*	Длительность госпитализации в послеоперационном периоде, сут**
Больные с ХОБЛ (n=172)	35,5	8,7	3,2±0,8	28,7±3,5
Больные без ХОБЛ (n=28)	10,7	3,6	1,6±0,6	21,7±2,9
Всего (n=200)	32,0	8,0	3,0±0,8	27,7±3,4

n — число больных.

*p<0,001 при сравнении группы больных с ХОБЛ с группой больных без ХОБЛ.

**p<0,05 при сравнении группы больных с ХОБЛ с группой больных без ХОБЛ.

правого желудочка, нацеленных на успешное хирургическое лечение даже при высоком риске осложнений.

Во многих случаях адекватная предоперационная подготовка позволяет не только предупредить развитие послеоперационных осложнений, но и сделать операбельным больного, ранее казавшегося неоперабельным. Больным рекомендуют заранее до операции бросить курить. Помимо медикаментозной терапии, направленной на бронходилатацию (вплоть до применения кортикостероидов), уменьшение секреции и бактериального обсеменения дыхательных путей, необходима дыхательная гимнастика. Цель последней — улучшение бронхиального дренажа, оптимизация механики дыхания, обеспечение максимального вдоха. В день операции целесообразны постановка эпидурального катетера, катетеризация центральной вены для инфузии и мониторинга центрального венозного давления, катетеризация лучевой артерии для мониторинга газового состава артериальной крови и артериального давления. При легочной гипертензии показана катетеризация легочной артерии, а также интра- и послеоперационный волюметрический мониторинг функции правого желудочка. Желательно уменьшить длительность однократной вентиляции, которая должна выполняться в условиях пульсоксиметрического и капнографического мониторинга.

К сожалению, существует группа больных, которым в связи с крайне низкими функциональными резервами приходится отказываться в радикальной операции. В то же время в последние годы появились сообщения о возможности выполнения лобэктомии даже при тяжелой ХОБЛ. Удаление вместе с опухолью эмфизематозно измененных участков легкого приводит к следующему:

— «растяжению» оставшейся части легкого (при этом увеличивается эластическое открытие стенок дыхательных путей при выдохе, уменьшается функциональная остаточная емкость и снижается работа дыхания);

— уменьшению сдавления окружающих участков легкого и улучшению вентиляции и кровотока.

При обследовании больных РЛ I—II стадий, перенесших лобэктомию, нами установлено, что через 12 мес после хирургического вмешательства у больных с сопутствующей ХОБЛ достоверного снижения жизненной емкости легких и ОФВ₁ по

сравнению с исходными значениями не происходит, в то время как в отсутствие ХОБЛ отмечается выраженное снижение респираторных показателей (табл. 2).

Таким образом, ХОБЛ имеет место у большинства больных РЛ. Современный подход к хирургическому лечению таких больных предусматривает оценку операционного риска, что необходимо как для отбора больных для операции, так и для выделения группы больных, которым показана предоперационная подготовка. Профилактика послеоперационных осложнений должна проводиться на всех этапах пребывания больного в стационаре. При оценке операбельности больных РЛ с сопутствующей ХОБЛ следует учитывать уменьшение легочного объема после удаления эмфизематозно измененной части легкого. При этом необходим индивидуальный подход к каждому больному с учетом опыта и возможностей клиники.

В последнее время особый интерес проявляется к исследованиям связи между РЛ и туберкулезом легких. Изучаются вопросы роли противотуберкулезного иммунитета и фиброзной трансформации легких и бронхов, возникающей в результате излечения туберкулеза, в развитии РЛ. Подробно исследованы локализация, морфология и иммунопатология обоих патологических процессов. Однако единого мнения о том, как влияют друг на друга РЛ и туберкулез легких, до сих пор нет. Высказываются следующие предположения.

1. Между туберкулезом и РЛ существуют антагонистические взаимоотношения.

2. Сочетание РЛ и туберкулеза легких случайно, оба процесса развиваются в одном и том же органе независимо друг от друга.

3. Существует тесная патогенетическая связь между обоими заболеваниями. Туберкулез способствует развитию РЛ и играет роль в канцерогенезе.

Своевременную диагностику сочетанных процессов затрудняет нередко имеющая большую длительность бессимптомная фаза. Различные варианты течения и развития сочетанных процессов также являются препятствием для диагностики этих заболеваний. Среди причин несвоевременной диагностики сочетанных процессов следует отметить неправильную оценку результатов исследований,

Таблица 2

Динамика респираторных показателей у больных РЛ через 12 мес после лобэктомии

	ОФВ ₁ , %		ЖЕЛ, %	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Больные с ХОБЛ (n=28)	66,1±15,7	62,9±17,1	89,9±15,5	87,6±11,0
Больные без ХОБЛ (n=7)	99,4±15,7	76,1±13,4*	117,8±12,4	99,2±13,4*

n — число больных.

*p<0,05 при сравнении с показателями до операции.

недостаточное знание клинической картины сочетанных процессов, позднее обращение больных за медицинской помощью, неполноценное обследование. Таким образом, целый ряд вопросов взаимного влияния туберкулеза и РЛ, клинической картины и диагностики сочетанных заболеваний, а также тактики и результатов лечения остаются пока неразработанными.

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинической картины, диагностики и тактики лечения больных РЛ в сочетании с туберкулезом легких. За период 1980—2002 гг. в отделении хирургии туберкулеза легкого СПб НИИ фтизиопульмонологии обследовались и лечились 46 больных РЛ в сочетании с туберкулезом. Среди больных преобладали мужчины (36 больных). Возраст больных составил 46—78 лет. Почти половина пациентов (21) были в возрасте 55—65 лет, средний возраст составил 54 года. У подавляющего большинства пациентов (39) РЛ был диагностирован на фоне выраженных посттуберкулезных изменений легочной ткани: плевропневмофиброза (16 больных), множественных кальцинированных очагов (11 больных), многочисленных кальцинатов в легких, лимфатических узлах корня легкого и средостения (12 больных). Почти всем больным ранее проводилось консервативное лечение туберкулеза легких с эффектом. У 5 пациентов туберкулез легких протекал бессимптомно с самоизлечением и последующим выявлением неактивных специфических изменений. Четверо больных были ранее оперированы в объеме сегментарных резекций легкого и лобэктомии по поводу туберкулеза. К моменту выявления РЛ эти пациенты рассматривались как перенесшие в прошлом туберкулезный процесс. Сочетание РЛ и активного туберкулеза легких наблюдалось только у 3 больных. Злокачественное новообразование у них скорее всего было первичным.

Установлено, что туберкулез легких возникал преимущественно в возрасте 31—40 лет (27 больных), однако у 6 больных специфические изменения в легких выявлялись еще в подростковом возрасте. У 5 больных заболевание развилось в возрасте старше 60 лет. Исходной формой туберкулеза в подавляющем большинстве случаев был диссеминированный туберкулез (28 больных), у 12 больных — очаговый, в остальных случаях —

инфильтративный. В связи со значительной давностью туберкулеза легких архивные сведения о бактериовыделении в прошлом удалось получить только у 23 пациентов: бактериовыделение ранее зарегистрировано у 13 из них (56,5%). Во всех наблюдениях сочетания РЛ и активного туберкулеза диагностирован инфильтративный туберкулез в фазе распада и бронхогенного обсеменения с бактериовыделением, осложненный у 1 больного специфической эмпиемой плевры.

Выявление и верификация РЛ на фоне туберкулеза легких сопровождалась определенными трудностями. В большинстве наблюдений (29 больных) отрицательная динамика специфических изменений в легких выявлена при контрольной флюорографии, у остальных больных — при обследовании по поводу плохого самочувствия и жалоб на кашель (21 больной), боли в груди (17 больных), кровохаркание (14 больных), лихорадку (11 больных) и недомогание (8 больных). Все пациенты обследовались в противотуберкулезном диспансере (изначально или после выявления изменений при флюорографии). Только у 5 из 46 больных с характерными рентгенологическими симптомами опухолевого поражения (ателектаз доли легкого, инфильтрат с бугристыми полициклическими контурами) и жалобами (кашель, кровохаркание) сразу диагностирован РЛ, у остальных пациентов заподозрено обострение или рецидив туберкулеза. Ретроспективный анализ флюорограмм свидетельствует, что почти у трети обследованных РЛ был вовремя не диагностирован, что объясняется трудностями интерпретации данных флюорографии у больных с выраженными посттуберкулезными изменениями. Проведение туберкулостатической терапии, ошибочная оценка ее эффективности, несвоевременное применение бронхологических методов исследования и инвазивной диагностики привели к значительной потере времени. Среднее время от момента выявления новых изменений в легких до диагностики РЛ составило 6,3 мес, в отдельных случаях (3 больных) диагноз РЛ установлен через год, у 2 больных — через 1,5 года.

У обследованных больных наблюдалось угасание кожных туберкулиновых проб: отрицательная реакция Манту с 2 ТЕ отмечена в 27 наблюдениях. У 14 пациентов она была нормэргической и только у 5 больных — гиперэргической.

РЛ чаще всего развивался в верхней доле правого легкого (22 больных). У 10 больных опухоль локализовалась в верхней доле левого легкого, у 6 — в нижней доле справа, у 5 — в нижней доле слева, у 3 — в средней доле. В большинстве наблюдений (29 больных) РЛ развивался в зоне остаточных посттуберкулезных изменений. В 7 случаях опухоль локализовалась в отдалении от максимально пораженных туберкулезом участков, у 10 больных — в легком, не пораженном туберкулезом.

Центральная форма РЛ встречалась в 2 раза чаще периферической (31 и 15 больных соответственно). При периферическом РЛ у 4 больных наблюдался распад опухоли. У четверти пациентов РЛ был осложнен параканкротной или обтурационной пневмонией.

У 28 пациентов при бронхоскопии были выявлены следы перенесенного в прошлом туберкулезного поражения бронхов (линейные рубцы) или лимфатических узлов

(точечные втянутые рубцы). Эндобронхиальный рост РЛ диагностирован в 12 случаях, перибронхиально-узловая форма опухоли — в 19. Применение различных вариантов биопсии (щипцовой, чрезбронхиальной, трансторакальной) позволило верифицировать диагноз РЛ у 32 больных.

Предоперационная подготовка при РЛ на фоне посттуберкулезных изменений заключалась в назначении 2 наиболее активных туберкулостатиков: изониазида (10 мг/кг) и рифампицина (7 мг/кг). У больных РЛ и активным туберкулезом использовался интенсивный режим предоперационной подготовки с внутривенным введением изониазида (10–15 мг/кг) в сочетании с 4–5 туберкулостатиками. В послеоперационном периоде (со 2-х суток) предоперационное лечение возобновлялось. Использование указанных режимов туберкулостатической терапии позволило у всех больных избежать обострений или прогрессирования туберкулеза.

Из 46 пациентов с сочетанием РЛ и туберкулеза легких оперированы 38. У 4 пациентов РЛ признан неоперабельным, у 2 больных выявлены противопоказания к операции в связи с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, 2 пациента отказались от операции. Были выполнены следующие операции: расширенная лобэктомия (15 больных), расширенная билобэктомия (7 больных), расширенная пневмонэктомия (10 больных), моно- и бисегментэктомии (2 больных). Две последние операции были выполнены больным с низкими функциональными резервами. Эксплоративная торакотомия произведена 4 пациентам.

Активный или перенесенный в прошлом туберкулез обусловил ряд особенностей оперативных вмешательств. Так, у 29 больных выявлена выраженная облитерация плевральной полости, потребовавшая экстраплеврального выделения легкого. Особенности пневмолиза и выделение рубцовоизмененного корня легкого с кальцинатами в лимфатических узлах привели к тому, что у 6 больных были повреждены сосуды легкого и, чаще всего, непарная вена. Этим обусловлена повышенная интраоперационная кровопотеря. Кровопотеря в пределах 1 л отмечена у 12 оперированных, кровопотеря более 1 л — у 4 больных. При правосторонних пневмонэктомиях (7 больных) культи бронха всегда укрывалась местными тканями средостения. Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 15 (39,5%) больных. Среди осложнений следует отметить повышенное геморрагическое отделяемое по дренажам (500–1000 мл) в 1-е сутки после операции (7 больных), свернувшийся гемоторакс (2 больных), ателектаз (4 больных), несостоятельность культи правого главного бронха (1 больной), пневмонию (2 больных), замедленное расправление легкого (4 больных), остаточную плевральную полость (2 больных), ограниченную эмпиему плевры (1 больной). Послеоперационная летальность составила 7,9%. Причиной гибели больных явились геморрагические осложнения (2 больных) и пневмония единственного легкого (1 больной).

При гистологическом исследовании более чем у половины больных (21) диагностирован плоскоклеточный рак, у 13 — аденокарцинома, у 4 — мелкоклеточный РЛ.

РЛ I стадии диагностирован у 3 пациентов, II — у 17, III стадии — у 14, IV — у 4 больных. Интересно отметить, что, несмотря на длительно развивавшийся опухолевый процесс,

поражение бифуркационных, паратрахеальных и параэзофагеальных лимфатических узлов наблюдалось относительно редко, что, вероятно, связано с облитерацией лимфатических коллекторов в процессе обратного развития туберкулезного процесса. Этим же можно объяснить достаточно высокую 5-летнюю выживаемость после хирургического лечения, достигшую 33%. Из 33 проследженных больных на сегодняшний день живы 12.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что выраженные остаточные посттуберкулезные изменения (фиброз, кальцинаты, рубцы бронхов) являются благоприятным фоном для последующего развития РЛ. В ряде случаев РЛ возникает одновременно с активным туберкулезом легких, что позволяет сделать вывод об отсутствии антагонизма между этими болезнями. Перенесенный в прошлом распространенный туберкулезный процесс с поражением лимфатических коллекторов легкого и средостения способствует местнораспространенному росту опухоли и ограничивает зону лимфогенного метастазирования. Сочетание РЛ и туберкулеза легких определяет достаточно травматичный характер операции с высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений. Высокая 5-летняя выживаемость при сочетании РЛ и туберкулеза легких объясняется, по-видимому, ограничением лимфогенного метастазирования за счет облитерации или кальцификации лимфатических коллекторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перлей В. Е., Дундуков Н. Н. Особенности эхокардиографического исследования правых отделов сердца у пульмонологических больных // Клини. мед. — 1989. — №6. — С. 72–75.
2. Decker D., Schondorf M., Bidlingmaier F. et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma // Surgery. — 1996. — Vol. 119. — P. 316–325.
3. Ertel W., Keel M., Steckholzer U. et al. Interleukin-10 attenuates the release of proinflammatory cytokines but depresses splenocyte functions in murine endotoxemia // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131. — P. 51–56.
4. Faist E., Schinckel C., Zimmer S. Update on the mechanism of immune suppression of injury and immune modulation // World J. Surgery. — 1996. — Vol. 20. — P. 454–459.
5. Hauser C. J., Zhou X., Joshi P. et al. The immune microenvironment of human fracture/soft-tissue hematomas and its relationship to systemic immunity // J. Trauma. — 1997. — Vol. 42. — P. 895–903.
6. Huland E., Heinzer H., Huland H. Inhaled interleukin-2 in combination with low-dose systemic interleukin-2 and interferone alpha in patients with pulmonary metastatic renal-cell carcinoma: effectiveness and toxicity of mainly local treatment // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 120. — P. 221–228.
7. Isobe M., Yazaki Y., Tabaku F. et al. Prediction of pulmonary arterial pressure in adults by pulsed Doppler echocardiography // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57, №4. — P. 316–321.
8. Levine R., Gibson T., Aretz T. et al. Echocardiographic measurement of right ventricular volume // Circul. — 1984. — Vol. 69. — P. 497–505.