

# МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОГРАНИЧЕННЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*Скорняков С.Н., Карсканова С.С., Мальцева А.С., Мотус И.Я., Кравченко М.А.*  
Свердловский Областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург  
Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

## MEDICAL AND SOCIAL ASSESSMENT AND WAYS TO INCREASING EFFICIENCY OF COMPLEX TREATMENT CONFINED FORM OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Skorniakov S.N., Karskanova S.S., Maltseva A.S., Motus I.Ya, Kravchenko M.A.  
Sverdlovsk regional anti-tuberculosis dispensary, Yekaterinburg  
Ural research institute for phthiziopulmonology. Yekaterinburg

### **Резюме.**

В статье приводятся основные клинико-эпидемиологические и социальные характеристики отдаленных результатов хирургического лечения ограниченных форм туберкулеза легких (ОФТЛ) и факторы, определяющие итоговую результативность лечения больных, а также клиническая информативность лабораторных, бактериологических и лучевых методов диагностики в оценке активности процесса, объективизации выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения. Исследование проведено в группе из 285 больных, оперированных в клинике УНИИФ и областном пульмонологическом центре на базе ОПТД №2 г. Екатеринбурга. Выявлено, что комплексное химиотерапевтическое и хирургическое лечение ОФТЛ сопровождается полным выздоровлением у 69% больных, выздоровление с грубыми остаточными изменениями установлено у 19% пациентов (находятся под наблюдением фтизиатра в третьей группе диспансерного учета), у 12% больных зарегистрирована реактивация туберкулезного процесса. Основным фактором риска реактивации явилось сохранение признаков высокой активности воспалительного процесса после адекватно проведенного основного курса химиотерапии (ХТ). Длительные сроки ХТ, приводят к значимому росту частоты ЛУ МБТ и др. осложнений через 6 и более месяцев терапии и также ухудшают прогноз на выздоровление. Результаты морфологического и бактериологического исследования резецированной части легкого являются информативными критериями оценки активности туберкулезного воспаления. Для уточнения степени активности ОФТЛ и определение тактики ведения, эффективности химиотерапии, вида и объема хирургического вмешательства в качестве метода выбора целесообразно рассматривать компьютерную томографию высокого разрешения. Применение традиционной линейной томографии с этой целью малоинформативно (62% правильных заключений).

**Ключевые слова.** Ограниченные формы туберкулеза легких, резекция легких, патоморфологические, бактериологические, лучевые методы диагностики.

### **Summary**

This paper concerning the main clinical, epidemiological and social characteristics of remote results of surgical treatment in cases of confined pulmonary tuberculosis (CPTB) and factors, determined final treatment outcomes, and also clinical informativeness of laboratory, bacteriological and X-ray methods of diagnostics in assessment of process activity, objective choice of treatment policy and control of efficiency of treatment.

Group of 285 patients, operated in the clinic of Ural research institute of phthiziopulmonology and Regional pulmonological center on the base of Regional anti-tuberculosis dispensary #2, Yekaterinburg, was enrolled in the study.

Detected that complex chemotherapeutic and surgical treatment of CPTB was followed by full convalescence in 69% of patients, recovery with rude residual remaining in 19% (under supervision of phthiziatriст in 3rd dispensary control group), reactivation of tuberculosis detected in 12% of patients. The main risk factor for reactivation of tuberculosis were residual signs of high inflammation activity remaining after finished adequate basic chemotherapeutic course.

Long duration of chemotherapy determined significant increase of number of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and other complications after 6 and more months of therapy and worsen the prognosis for convalescence.

Results of morphological and bacteriological tests of lung resections were informative criteria for tuberculosis activity assessment.

It was advisable to count the high resolution computed tomography as method of choice To estimate the extent of activity of CPTB and to determine treatment policy, efficiency of chemotherapy, type and volume of surgical intervention.

Traditional linear tomography for above spelled was less informative (62% correct conclusions).

**Keywords:** confined forms of pulmonary tuberculosis, lung resection, pathomorphological, bacteriological, X-ray methods of diagnostics.

Актуальность. Обеспечение высокой итоговой эффективности лечения больных туберкулезом легких – одна из ключевых задач, определяющих успех в борьбе с распространением заболевания и результативность государственных программ борьбы с туберкулезом. В современных эпидемиологических условиях, характеризующихся высокой заболеваемостью и недостаточной эффективностью консервативного лечения впервые выявленных пациентов, роль фтизиохирургии как метода излечения больных с анатомически необратимыми изменениями крайне важна [1, 2], однако хирургические методы применяются явно недостаточно [3]. Большая часть (2/3) легочных резекций при туберкулезе в нашей стране относятся к категории «малых» [4] и выполняются по поводу ограниченных форм туберкулеза (ОФТЛ): казеозно-некротических и деструктивных изменений, ограниченных пределами доли (очагового туберкулеза, туберкулемы, кавернозных поражений), относящихся к первой хирургической стадии туберкулеза по классификации Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина, А.В. Елькина и характеризующихся наиболее благоприятными клинико-функциональными результатами оперативных вмешательств [5]. Показания к ним могут быть расширены [4], однако клинические, эпидемиологические, социальные аспекты итоговой результативности больных ОФТЛ и определяющие их факторы в условиях распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза остаются мало изученными [6, 7]. Тактика лечения больных ОФТЛ вследствие объективных трудностей оценки динамики процесса и эффективности химиотерапии – скудности и неспецифичности клинико-лабораторной симптоматики, олигобациллярности, относительной стабильности рентгенологических проявлений характеризуется избыточным консерватизмом и субъективностью. По данным [4] в течение первых 6 месяцев оперативное лечение туберкулемы в России осуществляется не более чем у половины впервые выявленных больных, в срок до года не более чем у 70-80%. Эти формы туберкулеза являются основным резервом для расширения объемов применения современных высокотехнологичных видеоторакоскопических и видеоассистированных органосохраняющих резекций из мини-доступа, что, однако, требует более детальной и объективной оценки фазы и местных проявлений туберкулезного процесса, в первую очередь современными методами лучевой диагностики [8, 9].

Актуальность проблемы комплексной оценки и повышения итоговой результативности лечения больных ОФТЛ определила две основные задачи данного исследования:

- изучить основные клинико-эпидемиологические и социальные характеристики отдаленных результатов хирургического лечения ОФТЛ и выявить основные факторы, определяющие итоговую результативность комплексного лечения больных,

- изучить клиническую информативность входящих в стандарт обследования больных ОФТЛ лабораторных, бактериологических и лучевых методов диагностики в оценке активности процесса, объективизации выбора тактики ведения и контроля эффективности лечения.

**Материал и методы исследования.** Для решения первой задачи проведено ретроспективное когортное исследование генеральной совокупности 285 больных, оперированных по поводу ОФТЛ в период 01.2001 - 04.2003 во фтизиохирургических стационарах Свердловской области (клинике УНИИФ и областном пульмонологическом центре на базе ОПТД №2 г. Екатеринбурга). Срок наблюдения пациентов в когорте составил 5 лет с момента операции. В структуре больных преобладали впервые выявленные пациенты (80%, n=229) с давностью заболевания до одного года. Бактериовыделение на этапах ХТ зарегистрировано у 46% пациентов, доля больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ составила 22% от числа бактериовыделителей с

установленной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП). В структуре операций преобладали сегмент/бисегментэктомии (61%, n=176), комбинированные резекции составили 7% (n=21), лобэктомии - 31% (n=91). По данным морфологических заключений подавляющее большинство (80%, n=229) пациентов оперированы по поводу туберкулемы, 8% (n=22) - инфильтративного (ограниченный туберкулезный инфильтрат), 7% (n=19) - фиброзно-кавернозного, 4% (n=11) - кавернозного, 1% (n=4) - очагового туберкулеза.

Эффективность ХТ и активность специфического легочного воспаления на момент операции оценивали по динамике бактериовыделения, традиционным клинико-лабораторным и рентгенологическим данным (приказ № 109 МЗ РФ), а также на основании комплекса патоморфологических (макроскопических, гистологических и гистобактериоскопических) исследований резецированного участка легкого по разработанному Э.М. Поповой и Л.М. Гринбергом и принятому в УНИИФ протоколу.

Сравнительная оценка возможностей лучевых методов в визуализации основных морфологических характеристик патологического процесса, определяющих особенности выбора лечебной тактики, осуществлена по данным обследования 159 больных ОФТЛ, оперированных в 2005-2007 гг. в клинике УНИИФ. Основные клинические характеристики и структура легочных резекций у этой группы пациентов существенно не отличались от больных ретроспективной группы наблюдения. Традиционное обследование (обзорная рентгенография и линейная томография (ЛТ) в продольном направлении с размазыванием на зону интереса в прямой и боковой проекциях) было дополнено компьютерной томографией (приказы МЗСР РФ №№ 509, 512, 515). Последнюю в режиме высокого разрешения (КТВР) выполняли по единому стандарту, начиная с серии томографических срезов от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов в положении больного на спине, с толщиной томографического слоя 10,0 мм, в зоне изменений толщина среза составляла 2,0 мм (PKT Somatom Siemens). Оценивали размеры образования, наличие плевральной реакции, распада, перифокальной инфильтрации и очагов обсеменения, состояние дренирующего бронха, характеристики контуров и капсулы фокуса, включений кальция, а также основные денситометрические показатели. Полученные данные были также сопоставлены с результатами патоморфологического, гистобактериоскопического, бактериологического (посев) исследования резецированного участка легкого и дополнены сведениями о частоте интраоперационных находок значимых для хирургической тактики специфических изменений в оперируемом легком.

**Результаты исследования.** Непосредственные результаты лечения свидетельствуют о высоком уровне работы фтизиохирургов: 99% больных выписаны в удовлетворительном состоянии при отсутствии госпитальной летальности.

Клинические исходы через пять лет после оперативного лечения изучены у 244 чел. (остальные были исключены из анализа в связи с отсутствием достоверных данных о течении и исходах процесса). Результаты представлены в таблице 1.

Пятилетняя выживаемость составила 95%. Полное клиническое выздоровление достигнуто у 69% больных, пациенты сняты с диспансерного учета. Клиническое выздоровление с грубыми-остаточными изменениями установлено у 19% пациентов, они находятся под наблюдением фтизиатра в третьей группе диспансерного учета. Через пять лет после операции 7% больных имеют активный туберкулезный процесс, 2,5% умерло от прогрессирования заболевания.

Реактивация туберкулеза возникла у 30 (12%) пациентов: в 91% наблюдений выявляли инфильтративный туберкулез легких, у каждого третьего пациента имелись отчетливые клинические признаки болезни. Наибольшее число (60%, n=18) реактиваций развилось в первые полтора года после операции. Второй пик рецидивов зарегистрирован через 3,5 года после оперативного лечения, в этот период времени большая часть больных была снята с диспансерного учета, проведение противорецидивных курсов химиотерапии было прекращено. Рецидивы туберкулеза в оперированном легком возникали в среднем в 2 раза чаще, чем в противоположном, однако преимущественно на «интактном» легочном фоне (у 19 пациентов), нежели в зонах видимых остаточных туберкулезных изменений (у 7 больных,  $p < 0,05$ ).

Результаты лечения больных с реактивацией туберкулеза были неудовлетворительны: в течение срока наблюдения каждый пятый пациент (20%, n=6) умер от прогрессирования заболевания, 57% (n=17) продолжают болеть и имеют различные, преимущественно инфильтративную и

фиброзно-кавернозную, формы активного туберкулезного процесса, выздоровление с грубыми остаточными изменениями достигнуто у 17% (n=5), полное клиническое выздоровление достигнуто только у 3% (n=1) больных. По причинам, не связанным с туберкулезом, умерло 3% пациентов.

Доля бактериовыделителей в когорте на всех этапах наблюдения снизилась с 46% до 5%, но доля пациентов с МЛУ МБТ среди них за счет больных с реактивацией процесса возросла с 22% до 100%. Таким образом, численность наиболее опасных в эпидемиологическом плане больных, выделяющих МЛУ МБТ, за весь период наблюдения уменьшилось незначительно: 19 чел на этапе выявления и 15 чел. на конец периода наблюдения (рис. 1)

Отдаленные результаты свидетельствуют о тенденциях к повышению уровня социализации больных: доля работающих возросла на 5%, доля инвалидов по туберкулезу за период наблюдения снизилась с 8% до 5%. Основные критерии качества жизни (изменение физической активности, эмоционального фона и социального статуса пациентов после операции), оцененные методом анкетирования на основе адаптированного нами к решению поставленных задач опросника Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), повысились в среднем у 60% больных, ухудшились у 8%, остались без изменения у 28% больных. Следует отметить, что ухудшение показателей качества жизни определялось главным образом реактивацией туберкулезного процесса (12%) и только у 1% больных последствиями хирургического вмешательства.

В поиске причин достаточно высокой частоты реактиваций туберкулеза после ограниченных легочных резекций проведен анализ особенностей основного курса химиотерапии и его влияния на исходы лечения. Установлено, что основная часть пациентов в соответствии с утвержденными МЗ РФ стандартами получала ХТ в режиме 1 (45%) и 2Б (25%), 3 и 4 режим ХТ был проведен у 7% и 6% больных соответственно; индивидуализированная ХТ, обусловленная плохой переносимостью ПТП, наличием выраженной сопутствующей патологии и др. была проведена у 17% пациентов. В целом курс был полноценно проведен только у 74% (n=211) больных. Средняя продолжительность предшествующего операции стандартизированного курса химиотерапии (ХТ) составила 8 мес. (от 2 до 25), у большей части пациентов (39%) лечение продолжалось от 3 до 6 мес., у 29% больных от 7 до 12 мес. и у 32% более года. Необходимо отметить, что при увеличении продолжительности ХТ происходило усугубление лекарственной устойчивости МБТ (значимо после 12 мес. ХТ) и учащались осложнения химиотерапии, требующие отмены ПТП (рост после 6 мес. ХТ). Так, в группе больных с продолжительностью терапии более года доля ЛУ МБТ составила 89%.

Сохранение активности легочного туберкулезного процесса после курса ХТ на момент операции, судя по наличию микобактерий (МБТ) в мазке мокроты, имела место у 6% больных, по рентгенологическим данным – у 46%. При морфологическом исследовании резектатов легкого активность туберкулезного процесса была расценена как высокая у 61%, стихающая (умеренная) у 20%, минимальная у 19% больных. Обильное обсеменение кислотоустойчивыми МБТ легочной ткани выявлено методом гистобактериоскопии в 36% наблюдений, жизнеспособные МБТ (посевом) в 25% исследований.

Анализ прогностичности комплекса изученных признаков показал, что наиболее значимыми предикторами реактивации ТБ является комплекс показателей, указывающих на сохраняющуюся, несмотря на полноценно проведенный курс ХТ, активность туберкулезного воспаления, что отражает недостаточную эффективность применяемых ПТП. К прогностически значимым факторам, помимо наиболее информативных данных морфологического и бактериологического исследований резектата, относятся некоторые традиционные рентгенологические и лабораторные проявления активности, бактериовыделение, зафиксированное на момент операции любым методом. Выявление МЛУ МБТ также является существенным фактором риска развития рецидива, однако в силу олигобациллярности ОФТЛ частота лабораторного подтверждения МЛУ невысока и, по-видимому, значительно ниже ее истинной распространенности. Так, бактериологическое исследование выявило практически 100% лекарственную устойчивость к препаратам I ряда полученных из резектата культур при длительности ХТ более 9 мес. и отсутствии МБТ в мокроте больных (N=17) в течение всего периода наблюдения. На развитие не диагностируемой ЛУ также указывает факт повышения риска рецидива среди лиц, получавших ХТ более 9 мес. В целом реактивация туберкулеза у больных ОФТЛ, оперированных в активной фазе, наблюдалась в 2,6 раза чаще, чем у пациентов с неактивным или стихающим туберкулезным процессом. Клиническая форма и объем оперативного вмешательства

в сравнении с вышеуказанными критериями активности оказывали существенно меньшее влияние на частоту реактивации туберкулеза в отдаленные сроки наблюдения.

Поскольку данные стандартного дооперационного обследования существенно недооценивают активность туберкулезного процесса, определяемую по резецированному участку легкого, а клиническая информативность входящих в стандарт обследования других диагностических методов невелика вследствие недостаточной специфичности (лабораторные тесты) или чувствительности (мазок мокроты на МБТ), проведена оценка диагностической точности лучевых методов, регламентированных общероссийскими стандартами ведения больных. Она показала очевидные преимущества КТВР в сравнении с ЛТ в оценке активности ОФТЛ, при этом степень соответствия рентгенологических представлений об активности процесса его морфологическим характеристикам зависела от его фазы (рис. 2). Так, фокусы морфологическими признаками минимальной активности были правильно оценены как неактивные в 79% наблюдений по данным ЛТ и 91% по данным КТВР, для фокусов в активной фазе процесса доля верных заключений была заметно ниже: 62% и 77% соответственно. Характерная для применения ЛТ гиподиагностика активной фазы определялась малой разрешающей способностью метода в выявлении наиболее информативных признаков - перифокальной инфильтрации и мелких (1-3 мм) «свежих» очагов отсева с низкой плотностью. Снижение прозрачности прилежащей к фокусу легочной ткани по типу «матового стекла» и утолщение стенок подходящего к образованию бронха были характерными признаками активности даже при отсутствии деструктивных изменений в фокусе.

Более широкие возможности КТВР в визуализации признаков активности и распространенности поражения определяют ее основные преимущества при планировании ограниченных легочных резекций из мини-доступа. Так, применение КТВР существенно, с 18% до 1%, снизило долю интраоперационных находок очагов обсеменения вне зоны резекции у больных в активной фазе процесса и с 11% до 23% повысило частоту выявления ограниченных плоскостных сращений в зоне планируемого операционного доступа.

#### **Выводы:**

1. Комплексное химиотерапевтическое и хирургическое лечение ограниченных форм туберкулеза легких обеспечивает приемлемую медицинскую (полное клиническое выздоровление у 69% и социальную (улучшение основных характеристик качества жизни у 60%) результативность в отдаленные сроки наблюдений. Основной причиной неудовлетворительных (12%) медико-социальных исходов является реактивация туберкулезного процесса.

2. Основным фактором риска реактивации явилось сохранение признаков высокой активности воспалительного процесса после адекватно проведенного основного курса химиотерапии. Дефекты тактики, в первую очередь длительные сроки ХТ, приводят к значимому росту частоты ЛУ МБТ и др. осложнений через 6 и более месяцев терапии и также ухудшают прогноз на выздоровление.

3. Результаты комплексного морфологического и бактериологического исследования резецированной части легкого являются информативными критериями оценки активности туберкулезного воспаления. Сохранение морфологических признаков активности туберкулеза после полноценно проведенного курса химиотерапии указывает на вероятную лекарственную устойчивость МБТ и определяет целесообразность изменения режима ХТ.

4. В клинических ситуациях, требующих уточнения степени активности ОФТЛ (определение тактики ведения, эффективности химиотерапии, вида и объема хирургического вмешательства) в качестве метода выбора целесообразно рассматривать КТВР. Применение традиционной линейной томографии с этой целью малоинформативно (62% правильных заключений).

5. КТВР должна быть обязательным компонентом лучевого обследования при планировании высокотехнологичных атипичных резекций из мини-доступа и других прецизионных органосохраняющих вмешательств на легких.

## Литература

1. Залескис Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза // Пробл. туб. и болезней легких. 2001. № 9. С. 3-5.
2. Перельман М.И., Наумов В.Н., Добкин В.Г., Стрельцов В.П., Дубровский А.В. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких // Пробл. туб. и болезней легких. 2002. № 2. С. 51-55.
3. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2007 году: монография. М.: ПАГРИ Принт, 2008. 152 с.
4. Отс О.Н. Шилова М.В., Сеницын М.В. Современные тенденции в хирургии легочного туберкулеза // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII российского съезда фтизиатров. М.: Идея, 2007. С. 484.
5. Левашев Ю.Н., Репин Ю.М., Елькин А.В. Хирургическое лечение туберкулеза легких и плевры / под ред. Ю.Н.Левашева, Ю.М.Репина // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. С.407-414.
6. Kim H.J, Kang C.H., Kim Y.T. et all. Prognostic factor for surgical resection in patients with multidrug – resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. 2006. 28: P. 576-580.
7. Rishendran N. Active Pulmonary Tuberculosis: Experience with Resection in 106 Cases // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2007. 15: P. 134-138.
8. Перельман М.И., Терновой С.К. Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких. М.: Видар, 1998. 85 с.
9. Мартос Д. В., Воробьев А. А., Варшавский Ю. В., Ловачева О. В. Возможности КТ-исследования органов грудной клетки больных туберкулезом легких на предоперационном этапе // Пробл. туб. и болезней легких. 2005. №8. С. 23-25.

Автор, ответственный за переписку:

**Скорняков Сергей Николаевич** – E-mail: sns@nm.ru

Сведения об авторах:

**Скорняков Сергей Николаевич** – д.м.н., директор ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер, гл.н.с. ФГУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России;

**Карсканова Светлана Сергеевна** – к.м.н., м.н.с. ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России;

**Мальцева Анна Сергеевна** – н.с. ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России;

**Мотус Игорь Яковлевич** – д.м.н., зав. лабораторией консервативных и хирургических технологий лечения туберкулеза ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России;

**Кравченко Марионелла Анатольевна** – к.б.н., зав. лабораторией диагностических и экспериментальных методов исследования ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России.