

УДК 616-002.5: 615.065-089.81-089.168

*А. Ш. ЗЕТОВ\**

<sup>1</sup>Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Казахстан

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КАЗАХСТАНЕ

### АННОТАЦИЯ

В статье описано результаты хирургического лечения 277 больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Целью исследования являлось изучение значимости хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Благодаря хирургическим методам удалось добиться положительного результата у 98,0% больных туберкулезом на фоне химиотерапии препаратами второго ряда. Отдаленные результаты показали меньший удельный вес рецидивов заболевания у оперированных больных, получавших противотуберкулезные препараты второго ряда.

Исследование указывает на необходимость применения хирургических методов лечения на фоне противотуберкулезной терапии с учетом антибактериальной чувствительности.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, хирургические методы лечения

Ситуация по туберкулезу в государстве является серьезной проблемой, в соответствии с этим были определены мероприятия, составляющие Национальную Программу борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан [1]. Существуют проблемы, отягощающие ситуацию по стране: большой резервуар больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, трудно поддающийся медикаментозному лечению. Это свидетельствует об угрожающем характере распространения туберкулеза, его неблагоприятном влиянии на здоровье населения. 48% случаев среди вновь выявленных больных [2] составляют туберкулезные процессы с наличием деструкций и бактериовыделением. Наблюдается прогрессивный рост контингента больных с мульти- и поли-резистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к химиопрепаратам [3-6]. У этих больных не всегда удается достичь стабилизации процесса. В этой связи применение хирургических методов является перспективным направлением в комплексном лечении больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких [7,8].

Целью исследования является изучение значимости хирургического лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач проведен анализ результатов хирургического лечения 277 больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью, находившихся на лечении с 2000 г. по 2008г. в Национальном центре проблем туберкулеза.

Были проведены оценка параметров перифериче-

ской крови больных: биохимические показатели крови, исследование мокроты на микобактерии туберкулеза, определение лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. Проводилось рентгенологическое исследование, компьютерная томография органов дыхания. Для статистической обработки результатов применяли (программа SPSS v.16.0) непараметрические методы, для статистической характеристики конкретной выборочной совокупности или оценки значимости различий двух и более связанных или независимых выборочных совокупностей, измерения зависимости или связи между изучаемыми явлениями [9].

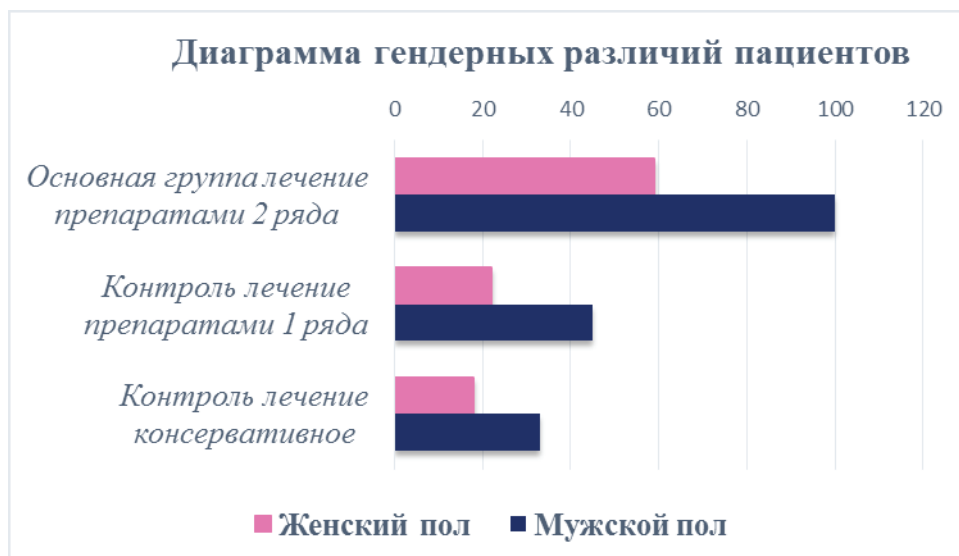
Больные были разделены на 3 группы: первую группу составили 159 больных с различными клиническими формами, оперированные на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами II ряда в стандартном режиме; во вторую (контрольную) группу включены 67 больных, оперированные на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами I ряда; в третью (контрольную) группу отнесен 51 пациент, получившие консервативную терапию в условиях терапевтического отделения.

Количество женщин в I группе составило 59 (37,1%), а мужчин 100 (62,9%) соответственно. В контрольных группах число мужчин во II и в III группах составило 45 (67,2%) и 33 (64,7%), а женщин 22 (32,8%) и 18 (35,3%).

Во всех группах преобладали лица молодого возраста. Большим по количеству пациентов составил возрастной интервал с 21 года до 30 лет. В I группе они составили 85 (53,4%) больных, во II группе – 30 (44,8%) и в III группе – 23 (45,0%) случаев.

По социальному статусу среди всех подгрупп наи-

\*askarzetov@mail.ru



**Рисунок 1. Диаграмма гендерных различий пациентов по группам.**

большим был удельный вес неработающих лиц. Впервые выявленный туберкулез легких установлен в 36 (22,6%) случаях первой группы, в 16 (23,9%) – второй и в 5 (9,8%) случаях третьей групп.

В целом больные исследуемых групп были идентичными по полу, возрасту.

При анализе структуры клинических форм мультирезистентных форм туберкулеза легких на момент госпитализации во всех группах больных доминирующим был фиброзно-кавернозный туберкулез легких: в первой группе 121 (76,1%), во второй группе – 31 (46,3%) и в третьей 51 (100,0%) больной страдали этой формой заболевания.

Далее по удельному весу в I группе преобладали туберкуломы – 20 (12,6%) случаев, во II группе их было 5 (7,4%). Наличие инфильтративного туберкулеза легких с легочным кровотечением отмечено в I группе у 12 (7,5%) больных, во II группе – у 29 (43,3%). В остальных случаях был кавернозный туберкулез, у 6 (3,8%) и 2 (3,0%) больных I и II групп.

По критерию  $\chi^2$  между группами есть статистически значимые различия по положительному результату микроскопии мазка мокроты при поступлении ( $\chi^2 = 42,514$ ; число степеней свободы (df) = 2;  $p < 0,001$ ). Методом нормированных остатков установлено, что в первой группе оперированных достоверно реже по сравнению с ожидаемым интервалом встречались положительные результаты мазка мокроты (н.о. = -2,3;  $p < 0,05$ ); в группе не оперированных больных достоверно чаще по сравнению с ожидаемым интервалом встречались положительные мазки мокроты ((нормированный остаток) н.о. = 4;  $p < 0,05$ ).

Так, методом микроскопии в мокроте больных первой группы МБТ обнаружены в 60 (37,7%) случаях, во второй группе бацилловыделителями были 34 (50,7%) больных. У большинства пациентов третьей группы -

46 (90,2%) результаты микроскопии мокроты на МБТ были положительными. Культуральное исследование мокроты на МБТ дало положительный результат в первой группе у 81 (51,0%) лиц, во второй – у 57 (85,0%) и в третьей – у 48 (94,1%) больных. ( $\chi^2 = 45,504$ ; df = 2;  $p < 0,001$ ).

У всех больных лабораторно установлена мультирезистентная форма туберкулеза. Оценка состояния больного на основе изучения клинических симптомов, данных лабораторного и функционального исследования позволяет судить о формировании благоприятного или неблагоприятного фона для оперативного вмешательства. Кашель, слабость, повышение температуры тела наблюдались в большинстве случаев во всех исследуемых группах: в I – у 108 (68,0%) больных, во II – у 38 (56,7%) и в III – у 38 (74,5%) лиц ( $\chi^2 = 33,633$ ; df = 8;  $p < 0,001$ ). Легочные геморрагии отмечены в 20 (12,6%), 10 (15,0%) и 7 (13,7%) случаях в соответствующих группах. Боли в грудной клетке отмечали больные первой группы в 27 (17,0%) случаях, во второй в 13 (19,3%) и в третьей в 3 (5,8%) случаях.

В группе не оперированных достоверно чаще по сравнению с ожидаемым интервалом были жалобы на кашель, слабость, повышение температуры тела (н.о. = 2,4;  $p < 0,05$ ). Лейкоцитоз (больше  $9,0 \times 10^9$ ) в крови больных I группы наблюдался в 24 (15,0%) случаях, во II группе – в 11 (16,4%), в III группе – в 21 (41,2%). По критерию  $\chi^2$  между группами есть статистически значимые различия по лимфоцитам крови ( $\chi^2 = 9,427$ ; df = 2;  $p < 0,05$ ). Лимфоцитопения (меньше 20%) отмечена в 16 (10%) случаях первой группы, в 16 (23,9%) случаях второй группы (н.о. = 2,5;  $p < 0,01$ ) и у 4 (7,8%) больных третьей группы. Критерий  $\chi^2$  показал, что между группами есть статистически значимые различия по СОЭ крови ( $\chi^2 = 44,566$ ; df = 4;  $p < 0,001$ ).

По методу нормированных остатков в первой

группе оперированных больных достоверно чаще по сравнению с ожидаемым интервалом была СОЭ до 15 мм/ч в крови (у 65,1% пациентов) (н.о.=2,9;  $p<0,01$ ); в группе не оперированных больных достоверно реже встречалась СОЭ до 15 мм/ч (у 19,6% лиц) (н.о.= -3,0) и чаще была СОЭ больше 30 мм/ч (у 45,1%) (н.о.=3,0). Умеренное снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу отмечено в I группе в 56 (35,2%) случаях, значительное снижение в 75 (47,3%) и выраженное в 13 (8,2%) случаях. Во II группе умеренное снижение наблюдалось у 26 (38,8%) больных, значительное – у 38 (56,7%) и выраженное – у 1 (1,5%) лиц. В III третьей группе 14 (27,4%) больных были с умеренным снижением вентиляционной способности легких, 29 (56,9%) – с значительным и 5 (9,8%) – с выраженным нарушением функции внешнего дыхания по рестриктивному типу.

На ЭКГ в большинстве случаев были нормальными, артериальное давление находилось в пределах возрастных границ. В большинстве случаев поражения бронхов носили неспецифический характер и представлены гнойным эндобронхитом (в I – 5,7%; во II – 13,4%; в III – 3,9%), катаральным эндобронхитом (7,0%; 9,0%; 2,0%); локальным эндобронхитом (1,9%; 1,5%; 3,9%), атрофическим эндобронхитом (19,5%; 4,5%).

группе оперированных больных достоверно чаще по сравнению с ожидаемым интервалом было наличие атрофического бронхита (у 19,5% пациентов) (н.о. = 2,6;  $p<0,01$ ). Больные туберкулезом легких первой и третьей групп получали лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда.

Во второй группе пациенты были оперированы на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами первого ряда.

**Результаты:** Оперативное вмешательство проводилось на фоне химиотерапии препаратами II ряда в первой группе и I ряда во второй группе.

Как было сказано выше, химиотерапия противотуберкулезными препаратами первого ряда больным резистентным туберкулезом легких второй группы проводилась по нескольким причинам:

- отсутствие результата теста лекарственной чувствительности на момент оперативного вмешательства (больные с отрицательным результатом культурального исследования мокроты);
- социальные факторы (отсутствие постоянного места жительства);
- сопутствующие заболевания (алкоголизм, наркомания);
- отсутствие или дефицит препаратов второго ряда на момент лечения.

**Таблица 1 – Характер оперативных вмешательств больным I и II групп**

Характер операции	I группа (n=159)		II группа (n=67)	
	абс	%	абс	%
Атипичная сегментарная резекция	40	25,1	7	10,4
Лобэктомия	61	38,4	14	20,9
Пневмонэктомия	36	22,6	4	6,0
Комбинированная резекция	3	2,0	1	1,5
Торакомиопластика	12	7,5	39	58,2
Трансстернальная трансперикардальная окклюзия главного бронха	5	3,1	2	3,0
Турникетная перевязка	2	1,2	-	-
Всего	159	100	67	100

Случаи специфического поражения бронхов обнаружены у 1,2% больных I группы и у 7,8% - III группы, рубцовый стеноз выявлен у 6,3% и 2,0% пациентов I и III групп.

Наличие лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, бактериовыделение в течение длительного периода времени не могли не отразиться на бронхиальном дереве. Поэтому многие изменения воспалительного характера носили закономерный характер. По критерию  $\chi^2$  выявлено достоверное отличие между группами по поражению бронхиального дерева ( $\chi^2 = 42,696$ ;  $df = 12$ ;  $p<0,001$ ). В первой

Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 1.

Хирургическое лечение применено на фоне интенсивной фазы в 78,0% и 92,5% случаях I и II групп соответственно. В остальных случаях операции были выполнены во время поддерживающей фазы лечения.

Резекционные методы хирургического лечения были выполнены в виде атипичных сегментэктомий в 40 (25,1%) и 7 (10,4%) случаях; лобэктомий – в 61 (38,4) и 14 (20,9%); пневмонэктомий – в 36 (22,6%) и 4 (6,0%); комбинированных резекций – в 3 (2,0%) и 1

(1,5%). Трансстернальная трансперикардальная окклюзия главного бронха выполнена в 5 (3,1%) и 2 (3,0%) случаях I и II исследуемых групп. В первой группе торакопластика была выполнена у 12 (7,5%) больных, во второй группе - в 39 (58,2%) случаях. В обеих группах в ближайших послеоперационных периодах отмечены послеоперационные осложнения. По критерию  $\chi^2$  группы достоверно различались по возникшим послеоперационным осложнениям ( $\chi^2 = 22,847$ ;  $df = 4$ ;  $p < 0,001$ ).

Во второй группе оперированных больных достоверно чаще возникли послеоперационные осложнения в виде развития пострезекционных свищей (н.о.=3,5;  $p < 0,001$ ), в первой группе оперированных больных данное осложнение было достоверно реже (н.о.=2,3;  $p < 0,05$ ). Развитие свища культи бронха и эмпиемы плевры отмечено в I группе в 4 (2,5%) случаях против 13 (19,4%) случаев II группы. Внутрплевральное кровотечение и остаточная плевральная полость наблюдались у 4 (2,5%) и 5 (3,1%) больных I группы.

Все перечисленные осложнения наблюдались в обеих группах после резекционных вмешательств. После торакомиопластики послеоперационных осложнений не было.

Для объективной оценки эффективности хирургического лечения слежение больных исследуемых групп осуществлялось в ближайшие периоды после операции, по окончании химиотерапии (по исходу лечения) и отдаленные сроки послеоперационного периода – спустя год и более.

Критерием  $\chi^2$  статистически значимые различия были установлены по исходам заболевания ( $\chi^2 = 119,885$ ;  $df = 10$ ;  $p < 0,001$ ). Так в первой группе достоверно чаще отмечалось наличие исхода «вылечен» - 93,1% (н.о. = 3,6;  $p < 0,001$ ), «лечение завершено» было реже и составило 5% (н.о.=3,0;  $p < 0,01$ ); «неудача лечения» достоверно была реже (н.о.=3,9;  $p < 0,001$ ). Во второй группе достоверно чаще отмечен исход «не-

удачи лечения» (н.о. = 4,4;  $p < 0,001$ ) и реже «вылечен» (н.о.=4,3;  $p < 0,001$ ).

Итого, успешное лечение, суммируя исходы «вылечен» и «лечение завершено», отмечено в 98,0% случаях I группы. Во II группе данный показатель составил 53,7%.

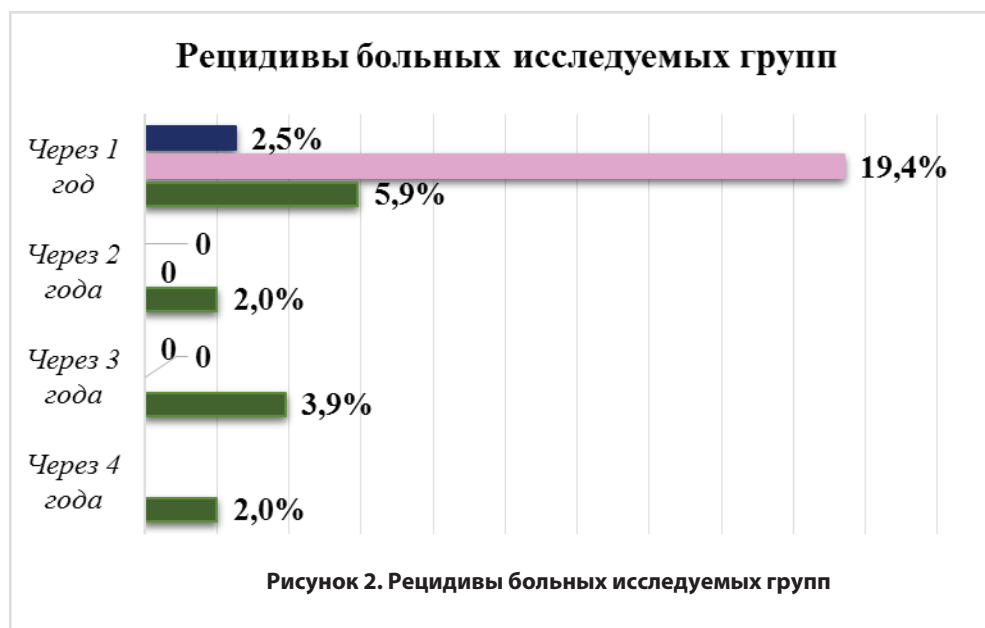
Удельный вес больных с успешным лечением в III группе был 74,4%. Неудачное лечение зарегистрировано в 0,6%, 28,3% и 19,6% случаях в соответствующих группах. Летальный исход у одного (0,6%) больного из первой группы, у пяти (7,5%) из второй и трех (5,9%) из третьей групп.

Следует отметить, что в первой группе среди больных, которым были выполнены торакомиопластика, отмечен один летальный исход (0,6%) пациент, в остальных случаях зарегистрирован исход «вылечен». Во второй группе в 22 (61,1%) случаях из 36 (53,7%) благоприятный исход на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами первого ряда достигнут после коллапс хирургических методов лечения.

Таким образом, рациональная химиотерапия, применение хирургических методов позволили достигнуть эффективности лечения у больных I группы в 98,0% случаях, что оказалась выше в 1,8 раза и в 1,3 раза результатов II и III группы.

Несмотря на химиотерапию противотуберкулезными препаратами первого ряда во II группе констатирован 61,1% случай успешного лечения, благодаря применению коллапс хирургических методов. Анализированы отдаленные результаты через 1, 2, 3, 4 года больных исследуемых групп (рисунок 1).

Статистически значимые различия были выявлены по наличию рецидива заболевания ( $\chi^2 = 280,375$ ;  $df = 12$ ;  $p < 0,001$ ). Во второй группе достоверно чаще отмечалось наличие рецидива (н.о. = 2,3;  $p < 0,05$ ). Н-тест Крускала – Уоллиса также показал достоверное отличие по рецидиву заболевания ( $\chi^2 = 14,179$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,01$ ).



Согласно этому тесту наименьшее количество рецидивов имеет первая группа оперированных больных (средний ранг = 132,33); на 2-м месте – третья группа не оперированных больных (средний ранг = 141,86); на 3-м месте – вторая группа оперированных (средний ранг = 152,66).

Как видно из рисунка, в отдаленные периоды у больных I группы в 4 (2,5%) случаях отмечен рецидив заболевания через 1 год. Это были больные после проведенных резекционных вмешательств.

Во II группе у 13 (19,4%) больных наблюдался рецидив заболевания через 1 год после завершения лечения, что в 7,7 раза больше случаев рецидива в первой группе. В 1 (1,5%) случае после проведенной торакомиопластики, в остальных 12 (17,9%) случаях после резекций. И в III группе рецидивы отмечены у 7 (13,7%) пациентов (в 5,4 раза больше случаев первой группы). В 3 (5,9%) случаях через 1 год, в 1 (2,0%) – через 2 года, в 2 (3,9%) – через 3 года, в 1 (2,0%) – через 4 года.

В этой же группе у больной, завершившей лечение, на 3 месяце после окончания химиотерапии развилось легочное кровотечение, причиной которого было наличие сопутствующей патологии в легких – аспиргиллеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. Т.Ш. Абилдаева. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. Алматы, 2010; 68.
2. Ракишев Г.Б., Баймуханова К.Х., Белинская Г.Д., Лаврентьева В.И. Итоги деятельности противотуберкулезной службы в РК. Актуальные вопросы фтизиатрии: Сборник научных трудов, Алматы, 2002; 29-30.
3. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Корнеев А.А. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями. Проблемы туберкулеза 1996; (6): 42-44.
4. Хоменко А.Г. Клиническое значение и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии укороченной длительности. Проблемы туберкулеза 1998; (4): 16-20.
5. Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза и ее клиническое значение в практике диспансерной работы. Проблемы туберкулеза 1996; (3): 6-8.
6. Горохова Т.В. Динамика и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных легочным туберкулезом. Проблемы туберкулеза 1997; (2): 33-35.
7. Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 1998; (3): 27-32.
8. Шулутко М.Л., Зислин Б.Д., Мотус И.Я. и др. 45-летний опыт хирургического лечения больных туберкулезом легких. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2000; (4): 37-44.
9. Бююль Ахим, Цёфель Петер. SPSS: искусство обработки информации. Platinum Edition: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цёфель – СПб. ООО «ДиаСофтЮП», 2005; 608 с.

## SUMMARY

The study showed that there is a need for the use of surgical treatment methods in addition to antituberculosis therapy, taking into account antibacterial sensitivity. Results of the surgical treatment of 277 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) are described. The aim of the study was evaluate the significance of surgical treatment of the patients with multidrug-resistant pulmonary TB. Application of surgery allowed obtaining positive results in 98.0% of patients with TB on the background of chemotherapy with second-line drugs. Long-term results showed a lower frequency of TB relapses in the operated patients receiving second-line anti-TB drugs.

**Key words:** tuberculosis, multidrug drug resistance, surgical methods of treatment

**ТҮЙІНДІ**

Мақалада көптеген дәрілерге тұрақтылығы бар өкпе туберкулезімен ауыратын 277 науқастың хирургиялық емінің нәтижелері сипатталған. Зерттеу мақсаты көптеген дәрілерге тұрақтылығы бар өкпе туберкулезімен ауыратын науқастарды хирургиялық емдеудің маңыздылығы болып табылады.

Хирургиялық әдістердің арқасында екінші қатардағы препараттармен химиотерапия жүргізу барысында туберкулезбен ауыратын науқастардың 98,0% оң нәтижеге қол жеткізді.

Жекелеген нәтижелер екінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарды қабылдаған, операция жасалған науқастардың ауруының қайталануы бойынша үлес салмағы аз екенін көрсетті.

Зерттеу антибактериялық сезімталдығын ескере отырып, туберкулезге қарсы терапия кезінде хирургиялық емді қолдану қажеттілігін көрсетеді.

**Кілт сөздер:** туберкулез, көптеген дәрілерге тұрақтылығы бар, емдеудің хирургиялық әдістері