

ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, С. С. САДОВНИКОВА, А. Ю. ХИТЕВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Предложены критерии, определяющие длительность химиотерапии после хирургического лечения в течение 3 или 6 мес.: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; обнаружение роста микобактерий туберкулезного комплекса в операционном материале; течение туберкулезного процесса после операции; переносимость химиотерапии и степень выраженности остаточных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах. С учетом предложенных критериев химиотерапия была назначена 19 (63,3%) из 30 больных. У 9 (30,0%) больных химиотерапия имела большую длительность – от 9 до 18 мес. в связи с проведением экстренных или этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразным течением туберкулезного процесса. У 2 (6,7%) больных химиотерапия не проводилась в связи с развитием токсического панкреатита и лекарственной анемии.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, хирургическое лечение, химиотерапия

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Садовникова С. С., Хитева А. Ю. Химиотерапия у больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков после хирургического вмешательства // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 41-45. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-41-45

POST-OPERATIVE CHEMOTHERAPY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN THE OLDER CHILDREN AND ADOLESCENTS

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, S. S. SADOVNIKOVA, A. YU. KHITEVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article offers criteria defining the duration of post-operative chemotherapy for 3 or 6 months: volume of surgical intervention; degree of inflammation intensity as per data of histopathological examination; detection of growth of mycobacteria of tuberculosis complex in surgical specimens; course of the disease after surgery; chemotherapy tolerance and degree of intensity of remaining changes in the lungs and chest lymph nodes. Basing on the offered criteria, chemotherapy was prescribed to 19 (63.3%) out of 30 patients. Chemotherapy was longer in 9 (30.0%) patients – from 9 to 18 months due to emergency or staging surgery (surgery on two lungs, postponed thoracoplasty) and undulant course of tuberculosis. 2 (6.7%) patients had no chemotherapy due to development of toxic pancreatitis and drug-induced anemia.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, surgery, chemotherapy

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Sadovnikova S.S., Khiteva A.Yu. Post-operative chemotherapy of respiratory tuberculosis in the older children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 41-45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-41-45

В отечественной литературе нет работ, обосновывающих длительность химиотерапии после хирургического вмешательства у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Решение этой проблемы является актуальным, так как дифференцированный подход к определению сроков лечения после операции, с одной стороны, позволит уменьшить риск рецидива заболевания, с другой – избежать необоснованно длительной химиотерапии.

Цель исследования: обосновать длительность проведения химиотерапии после хирургического вмешательства при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование в 2013-2015 гг. В исследование включено 30 больных в возрасте от 13 до 17 лет после хирургического лечения, проведенного на разных этапах химиотерапии. Из 30 больных 10 – впервые выяв-

ленные, 20 – поступили на повторное лечение из различных регионов РФ. Структура клинических форм на момент операции в зависимости от группы больных представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у впервые выявленных больных диагностированы: туберкулемы – 8 чел., острая эмпиема – 1 чел., осумкованный плеврит – 1 чел. У больных, поступивших на повторное лечение: фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 8 чел., туберкулемы – 5 чел., эмпиема – 3 чел., цирротический туберкулез (ЦТ) – 2 чел., кавернозный туберкулез – 1 чел., туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 1 чел.

При характеристике процесса учитывали объем поражения легочной ткани: 1-2 сегмента – ограниченные процессы, более 2 сегментов одного легкого или двустороннее поражение независимо от объема патологических изменений – распространенные процессы.

Все больные после хирургического вмешательства находились под наблюдением хирурга

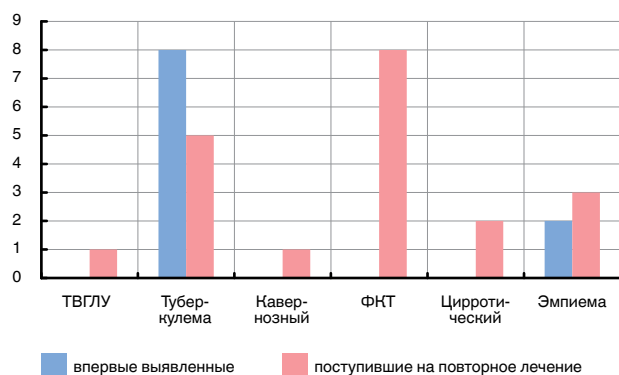


Рис. 1. Структура клинических форм туберкулеза на момент проведения операции у впервые выявленных больных и больных, поступивших на повторное лечение

Fig. 1. Structure of clinical forms of tuberculosis at the moment of surgery in new patients and patients undergoing repeated treatment

и педиатра. Проводили клинические исследования, мониторинг осложнений и переносимости химиотерапии. Выполняли микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки, операционный материал) на микобактерии туберкулеза (МБТ), тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ молекулярно-генетическими и культуральными методами, патогистологическое исследование операционного материала с целью определения активности туберкулезного процесса, рентгенологическое обследование (компьютерная томография органов грудной клетки).

Остаточные посттуберкулезные изменения в органах дыхания у детей и подростков после хирургического лечения определяли: как незначительные – единичные кальцинаты в лимфатических узлах и легких, фиброз в пределах одного сегмента; умеренно выраженные – мелкие кальцинаты в нескольких группах лимфатических узлов, группа плотных и кальцинированных очагов в легких, фиброз в пределах доли или 1-2 сегментов в обоих легких. К выраженным остаточным изменениям относили массивную кальцинацию в нескольких группах внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), очаги в легких, пневмосклероз в 2-3 долях или в 1 доле с наличием бронхоэктазов [приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003].

Химиотерапию после хирургического вмешательства в течение 3 мес. назначали при сочетании следующих критериев:

1. Объем резекции не более 2 сегментов.
2. Отсутствие признаков активности, легкая или умеренная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.
3. Отсутствие роста микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) из операционного материала.

4. Отсутствие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Отсутствие неустраняемых побочных реакций на химиотерапию.

6. Отсутствие или незначительные остаточные изменения в легких и/или ВГЛУ.

Химиотерапию после хирургического вмешательства в течение 6 мес. назначали при наличии первого критерия в сочетании как минимум еще с двумя из представленных критериев:

1. Объем оперативного вмешательства более 2 сегментов; комбинированные резекции; удаление ВГЛУ; плеврэктомию.

2. Умеренная или выраженная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.

3. Выявление роста МБТК из операционного материала.

4. Развитие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Развитие побочных реакций на химиотерапию.

6. Незначительные или умеренно выраженные остаточные изменения в легких или ВГЛУ.

В случаях проведения экстренных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразного течения туберкулезного процесса длительность химиотерапии после хирургического лечения определяли индивидуально для каждого больного.

Результаты исследования

Химиотерапия после оперативного вмешательства имела различную длительность (рис. 2) и зависела от объема оперативного вмешательства, степени активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования, обнаружения МБТ в операционном материале, а также клинической, лабораторной и рентгенологической динамики туберкулезного процесса после операции,

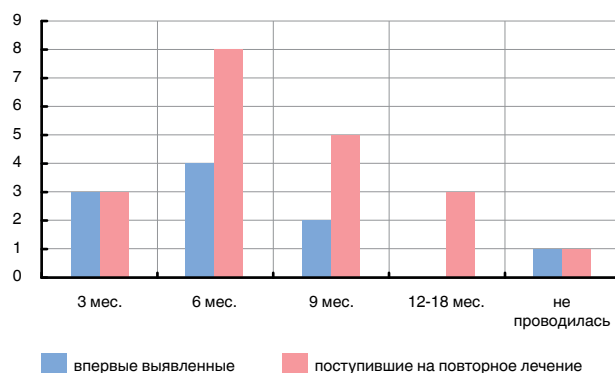


Рис. 2. Длительность химиотерапии после хирургического лечения у впервые выявленных больных и больных, поступивших на повторное лечение

Fig. 2. Duration of chemotherapy after surgical treatment in new patients and patients undergoing repeated treatment

переносимости химиотерапии, сохранения посттуберкулезных изменений в легких и/или ВГЛУ.

У 6 (20,0%) из 30 пациентов длительность химиотерапии после операции составила 3 мес. В 5 случаях операции проведены по поводу туберкулем, в 1 случае – по поводу ФКТ. Во всех случаях объем хирургического вмешательства составил 2 сегмента. При патогистологическом исследовании операционного материала легкая активность воспалительного процесса определена в 3 случаях, умеренная – также в 3 случаях. При микробиологическом исследовании операционного материала: кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 1 случае; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в 5 случаях (в 2 – определена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), в 2 – чувствительность сохранена, в 1 – ДНК недостаточно для проведения ТЛЧ); в системе Bactec-960 во всех случаях рост МБТК не выявлен. Следует отметить совпадение результатов ТЛЧ у всех больных с МЛУ МБТ, полученных до лечения из мокроты и из операционного материала. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. Химиотерапия после операции была назначена с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. В 2 случаях химиотерапию проводили по фазе продолжения IV режима, в 4 случаях – по индивидуальным режимам (схема состояла из 3 препаратов). При выписке из отделения: в 3 случаях остаточных изменений в легких не определялось, еще в 3 случаях сохранились единичные плотные очаги в 1-2 сегментах легких.

У 13 (43,3%) пациентов длительность химиотерапии после операции составила 6 мес. В 5 случаях операции проведены по поводу туберкулем, в 3 случаях – по поводу ФКТ, в 2 случаях – эмпиемы, по 1 случаю – кавернозный, ЦТ и ТВГЛУ. У 3 пациентов объем хирургического вмешательства составил 2 сегмента (у 2 – в сочетании с частичной плеврэктомией, в 1 – в сочетании с удалением ВГЛУ). Комбинированные резекции проведены в 6 случаях, лобэктомия – 1, плеврэктомия – 2, удаление крупных кальцинатов во ВГЛУ – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала признаков активности не обнаружено в 3 случаях, легкая активность воспалительного процесса определена в 6, умеренная – в 3, выраженная – в 1. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 4 случаях; ДНК МБТ методом ПЦР выявлена в 9 случаях (в 6 – определена МЛУ/широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), в 1 – монорезистентность, в 2 – ДНК недостаточно для проведения ТЛЧ); в системе Bactec-960 в 3 случаях выявлен рост МБТК. У всех больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечено совпадение ТЛЧ, полученных до лечения из мокроты, с результатами, полученными из операционного материала.

У 1 пациента в послеоперационном периоде отмечено развитие ограниченного выпота в плевральной полости. После проведения хирургического лечения: в 6 случаях остаточных изменений в легких не определялось; в 3 случаях сохранились единичные плотные очаги в 1-2 сегментах легких; в 1 случае – множественные плотные очаги в легком; в 2 случаях – кальцинаты во ВГЛУ (в 3 группах и более). Химиотерапия после операции была назначена: в 6 случаях по фазе продолжения IV/V режима, в 7 случаях по индивидуальным режимам с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов (схема состояла из 3-4 препаратов). У всех пациентов объем хирургического вмешательства (1 критерий) и наличие еще не менее двух представленных критериев определили срок лечения после хирургического лечения в течение 6 мес. Химиотерапия после операции была назначена: в 5 случаях – по фазе продолжения IV режима, в 8 случаях – по индивидуальным режимам с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов (схема состояла из 3-4 препаратов).

В 11 (36,7%) случаях решение вопроса о длительности химиотерапии после операции потребовало индивидуального подхода.

Так, у 7 (23,3%) пациентов длительность химиотерапии составила от 9 до 12 мес. У 2 больных химиотерапия после операции составила 9 мес., так как плеврэктомия с декортикацией легкого была проведена по экстренным показаниям без предшествующей химиотерапии. При исследовании операционного материала: в обоих случаях определена выраженная активность воспалительного процесса; в 1 случае обнаружена ДНК МБТ (определена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам) и получен рост МБТ в системе Bactec-960. Учитывая объем оперативного вмешательства, данные исследования операционного материала и отсутствие предшествующей хирургическому лечению химиотерапии, была назначена интенсивная фаза химиотерапии 6 препаратами: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx). За время лечения в обоих случаях отмечалась положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика процесса, что позволило завершить интенсивную фазу через 3 мес. и перейти на фазу продолжения – HRZ в течение 6 мес. В 2 случаях операции проведены по поводу ФКТ, по 1 случаю – туберкулема, эмпиема, ЦТ. У всех больных до операции определена МЛУ/ШЛУ МБТ. Объем хирургического вмешательства: комбинированная резекция – в 1 случае, лобэктомия с отсроченной торакопластикой – 1, пульмонэктомия с отсроченной торакопластикой – 1, резекция легких с двух сторон – 1, плеврэктомия – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала умеренная активность воспалительного процесса

определена в 4 случаях, выраженная – в 1. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 3 случаях; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в 3 случаях (во всех определена МЛУ/ШЛУ); в системе Bactec-960 во всех случаях рост МБТК не выявлен. У всех больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечено совпадение ТЛЧ, полученных до лечения из мокроты, с результатами, полученными из операционного материала. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. Химиотерапия после операции у всех больных проводилась по фазе продолжения IV режима, в 2 случаях отмечена непереносимость противотуберкулезных препаратов. При выписке из отделения у всех больных сохранились множественные плотные очаги в легких.

В 2 (6,7%) случаях длительность послеоперационной химиотерапии после хирургического лечения составила 18 мес. В обоих случаях операции проведены по поводу ФКТ легких, в одном случае определена МЛУ МБТ, еще в одном – ШЛУ МБТ. Объем хирургического вмешательства составил: в 1 случае – комбинированная резекция доли и сегмента, еще в 1 – резекция доли с отсроченной торакопластикой. При патогистологическом исследовании операционного материала в 1 случае определена легкая активность воспалительного процесса, еще в 1 – выраженная. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в обоих случаях; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в обоих случаях и подтверждена МЛУ/ШЛУ МБТ; в системе Bactec-960 рост МБТК выявлен в обоих случаях.

После проведения хирургического вмешательства в обоих случаях туберкулезный процесс протекал волнообразно. У 1 пациента в связи с частыми и длительными отменами химиотерапии по поводу развития побочных реакций при рентгенологическом исследовании через 6 мес. после операции отмечено нарастание инфильтративных изменений вокруг оставшихся очагов. У другой пациентки после перенесенной ветряной оспы отмечено появление полости распада через 2 мес. после операции. Перечисленные критерии определили необходимость длительной химиотерапии после хирургического лечения. В обоих случаях химиотерапия была назначена по интенсивной фазе IV и V режимов сроком на 6 мес., далее по фазе продолжения – на 12 мес. При выписке из отделения у обоих больных сохранились множественные плотные очаги в легких.

Следует обратить внимание на то, что в 2 (6,7%) случаях химиотерапия после операции не проводилась в связи с развитием некупируемых побочных реакций. В одном случае в виде токсической анемии, в другом – в связи с развитием токсического панкреатита. В 1 случае операция проведена по поводу туберкулемы и кальцинатов во ВГЛУ, еще в 1 – по поводу множественных туберкулем. Объем операций: резекция 2 сегментов и нодулэктомия – 1, комбинированная резекция – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала в 1 случае определена легкая активность воспалительного процесса, еще в 1 – выраженная. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 1 случае; ДНК МБТ методом ПЦР выявлена в обоих случаях, однако малое количество ДНК не позволило провести ТЛЧ; в системе Bactec-960 рост МБТК не выявлен в обоих случаях. Обследование через 1 год после операции в обоих случаях не выявило рецидива заболевания.

Заключение

Послеоперационная химиотерапия в течение 3 или 6 мес. определяется сочетанием следующих критериев: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; выявление роста МБТК в операционном материале; течение туберкулезного процесса после операции; переносимость химиотерапии и степень выраженности остаточных изменений в легких и/или ВГЛУ. Более длительные сроки химиотерапии после оперативного вмешательства рассматривались при наличии критериев, которые не исключают высокую вероятность рецидива заболевания: экстренные операции до начала химиотерапии, этапные операции (на двух легких, отсроченные торакопластики), волнообразное течение туберкулезного процесса после операции.

С учетом предложенных критериев химиотерапия была назначена 19 (63,3%) из 30 больных. У 9 (30,0%) больных химиотерапия имела большую длительность – от 9 до 18 мес. в связи с проведением экстренных или этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразным течением туберкулезного процесса. У 2 (6,7%) больных химиотерапию не проводили в связи с развитием токсического панкреатита и лекарственной анемии. Следующим этапом целесообразности и возможности использования предложенных критериев будет изучение отдаленных результатов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: amm50@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.

Садовникова Светлана Сергеевна

доктор медицинских наук, заведующая 1-м хирургическим
отделением.

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового
отдела.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
E-mail: amm50@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.

Svetlana S. Sadovnikova

Doctor of Medical Sciences,
Head of the First Surgery Department.

Antonina Yu. Khiteva

Junior Researcher of Children
and Adolescents Department.

Поступила 26.09.2016

Submitted as of 26.09.2016