

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Северова Людмила Петровна

**Хирургическое лечение сочетания туберкулеза и микобактериоза
легких**

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гиллер Дмитрий Борисович

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мартель Иван Иванович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Общие вопросы.....	13
1.2. Диагностика микобактериоза легких.....	16
1.3. Сочетание микобактериоза и туберкулеза легких	21
1.4. Лечение микобактериоза легких.....	23
1.4.1. Химиотерапия микобактериоза легких.....	28
1.4.2. Хирургическое лечение микобактериоза легких	31
1.5. Резюме.....	42
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Методы обследования пациентов.....	71
2.2. Резюме.....	76
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В СОЧЕТАНИИ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ ЛЕГКИХ.....	78
3.1. Резюме.....	86
ГЛАВА 4. ПОКАЗАНИЯ И ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	88
4.1. Резюме.....	106
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ	109
5.1. Резюме.....	131
ГЛАВА 6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	134
6.1. Резюме.....	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159

ВЫВОДЫ	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние два десятилетия во всем мире, как и в РФ отмечен рост заболеваемости микобактериозом легких [2, 11, 19, 30, 34, 36, 37, 40, 41, 79, 95].

Повсеместно нарастающие заболеваемость и распространенность микобактериоза легких обуславливают растущий интерес к этому заболеванию. Примером увеличения заболеваемости может служить ее рост в Англии в 3,2 раза с 1995 по 2009 год (с 0,9 до 2,9 на 100 тысяч населения) [82, 144]. По некоторым данным в США распространенность составила около 12 на 100 тысяч населения [166]. В Южной Корее распространенность увеличилась с 9,4 в 2009 году до 36,1 на 100 000 населения в 2016 году. [114].

В литературе появились единичные публикации о возможности сочетанного поражения туберкулезом и микобактериозом легких [35]. Тактика лечения таких пациентов широко не обсуждалась.

Сложности в установлении диагноза при микобактериозе возникают по нескольким причинам. Во-первых, нет настороженности в отношении этой нозологии. Во-вторых, клиническая картина микобактериоза крайне схожа с туберкулезом. В-третьих, законодательно еще не утверждены алгоритмы диагностики и лечения: в приказе МЗ РФ от 21 марта 2003г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" микобактериоз отсутствует как нозологическая единица. В МКБ 10 микобактериоз кодируется А31 [47]. В МКБ11 микобактериоз разделен по локализациям, однако вид возбудителя не указывается [220]:

«1B51.0 Легочная инфекция, вызванная нетуберкулезной микобактерией

1B51.1 Нетуберкулезный микобактериальный лимфаденит

1B51.2 Кожная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.3 Распространенная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.4 Желудочно-кишечная нетуберкулезная микобактериальная инфекция

1B51.Y Нетуберкулезная микобактериальная инфекция другой уточненной локализации

1B51.Z Нетуберкулезная микобактериальная инфекция неуточненной локализации» [221].

В своей практике врач сталкивается со следующими особенностями микобактериоза: «низким ответом на химиотерапию, что связано с высокой природной лекарственной устойчивостью ко многим противотуберкулезным химиопрепаратам, и прогрессирующим торпидным течением. Они склонны к раннему образованию деструктивных изменений в легких с частотой до 70% и к переходу в клиническую форму, аналогичную фиброзно-кавернозному туберкулёзу легких со всеми его особенностями - образованием выраженных фиброзно - склеротических изменений в лёгком и плевре, прогрессирующем увеличении количества и размеров каверн, возникновением кровотечений и других осложнений» [40]. Это создает предпосылки для поиска способов увеличения эффективности химиотерапевтического лечения [38]. Одним из вариантов решения данной проблемы может стать активная рациональная хирургическая тактика в отношении этих пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме микобактериоза легких в последние годы в научной литературе уделяется большое внимание. Подробно рассматриваются вопросы диагностики и лечения. Однако, несмотря на усилия многих научных коллективов, добиться приемлемых результатов лечения этой категории больных пока не удается. В обобщенных нами современных публикациях эффективность химиотерапевтического лечения микобактериоза легких, то есть закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения и улучшение клинической картины, составляет в среднем 45%, а летальность 21,6%.

Хирургическое лечение микобактериоза описано лишь в нескольких публикациях и на сегодня не получило распространения из-за недостаточных

данных о показаниях и отдаленных результатах. В найденных нами 20 работах, описывающих суммарно 1162 операции конверсии мокроты удалось добиться в среднем у 87% больных при 30-дневной летальности 2,1% и летальности в отдаленный период у 10,7% прослеженных больных. Опыт отдельных клиник был в основном статистически недостоверен из-за малого числа наблюдений, а полученные результаты разноречивы.

Хирургическое лечение туберкулеза легких в мировой литературе описано в гораздо большем объеме, однако мы не нашли ни одной публикации с описанием хирургического лечения туберкулеза в сочетании с микобактериозом, хотя это сочетание уже упоминалось в 6 работах. В этих публикациях отмечали высокий риск ошибочной диагностики из-за схожести клинической и рентгенологической картины этих двух патологических процессов, трудности микробиологической идентификации возбудителя и подбора терапии. Трудности диагностики микобактериоза связаны с отсутствием патогномичных симптомов, схожестью клинической и рентгенологической картины с туберкулезом. Также проблему представляет малая настороженность врачей различных специальностей о данной патологии и отсутствие единого мнения об оптимальном алгоритме диагностики и лечения микобактериоза.

Таким образом, диагностика и лечение сочетания туберкулеза и микобактериоза, является малоизученной проблемой, а возможность ее хирургического лечения в мировой литературе даже не рассматривалась.

Цель исследования

Целью данного исследования является повышение эффективности лечения больных микобактериозом легких в сочетании с туберкулезом за счет совершенствования методов диагностики и хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Определить частоту различных осложнений легочного процесса и факторов риска неблагоприятного исхода при заболевании микобактериозом в сочетании с туберкулезом (2 группа) и сравнить эту группу больных с болеющими микобактериозом без туберкулеза (1 группа) и с болеющими туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (3 группа).

2. Сравнить клиническое течение при заболевании микобактериозом в сочетании с туберкулезом и сравнить эту группу больных с болеющими микобактериозом без туберкулеза и с болеющими туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью.

3. Сравнить локализацию основного поражения у больных микобактериозом, туберкулезом и при их сочетании.

4. Изучить частоту осложнений и 30-дневной летальности при хирургическом лечении сочетания микобактериоза с туберкулезом в сравнении с контрольными группами больных.

5. Изучить непосредственную эффективность хирургического лечения сочетания микобактериоза с туберкулезом в сравнении с контрольными группами больных.

6. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения сочетания микобактериоза с туберкулезом в сравнении с контрольными группами больных.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности клинического течения и рентгеномиотики сочетания туберкулеза и микобактериоза легких

2. Разработаны показания к хирургическому лечению больных с микобактериозом и сочетанием туберкулеза и микобактериоза легких

3. Разработана тактика и техника хирургического лечения туберкулеза в сочетании с микобактериозом легких

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены показания к хирургическому лечению микобактериоза легких, сочетания микобактериоза и туберкулеза легких.

Описаны методические рекомендации по хирургической технике при выполнении резекционных вмешательств у больных с микобактериозом легких, сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких.

Описаны методические рекомендации по ведению больных после выполнения хирургического вмешательства у больных с микобактериозом легких, сочетанием туберкулеза и микобактериоза легких.

Методология и методы исследования

При оценке эффективности хирургического лечения микобактериоза легких, сочетания микобактериоза и туберкулеза легких выполнено ретроспективное, когортное, нерандомизированное исследование.

Выполнен анализ медицинской документации 2432 карт больных, прооперированных в УКБ ФП Сеченовского Университета в промежутке с января 2011 г. по декабрь 2017 г. Найдено 20 больных микобактериозом легких, 23 с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких. Пациенты получали химиотерапию до и после операции в соответствии с клиническими рекомендациями МЗРФ и индивидуальной лекарственной чувствительностью. Эффективность лечения через год после операции изучена у 40 прослеженных больных. Они не имели бактериовыделения и полостей распада в легких. Через 3 и 5 лет эффективность среди прослеженных больных составила 100% в обеих группах.

Полученные результаты позволяют говорить, что современный уровень хирургии позволяет безопасно оперировать локализованные формы микобактериоза легких при неэффективности консервативного лечения с приемлемыми непосредственными и отдаленными результатами.

Таким образом, при выполнении диссертационной работы использовались такие методы, как наблюдение, теоретический анализ и сравнение. Также применялась статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Все группы по большинству показателей были сравнимы и представляли собой соматически отягощенный контингент больных чаще всего с распространенными и осложненными деструктивными процессами в легких, объединенный высоким уровнем лекарственной устойчивости.

2. Характер легочного поражения, локализация, распространенность и рентгеномиотика при сочетании микобактериоза с туберкулезом не были патогномоничны, но имели некоторые особенности.

3. Риск послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности при операциях по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом был выше, чем при операциях по поводу микобактериоза или туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, а непосредственная и отдаленная эффективность были сравнимы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, конкретно пунктам 2 – «Биобезопасность. Биологическое разнообразие свойств микроорганизмов, вызывающих микобактериоз, туберкулез и социально значимые инфекционные заболевания», 3 – «Дифференцировка и патологическая регуляция иммунитета при туберкулезе и сочетанных с ним заболеваниях», 4 - Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения».

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая

разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая степень достоверности результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается достаточным количеством наблюдений, с использованием комплексных лабораторных и инструментальных методов исследования, с последующим современным статистическим анализом полученных материалов. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Новизна и практическая значимость полученных результатов не вызывает сомнений.

Основные положения, изложенные в диссертационной работе, основываются на данных, полученных при анализе первичной документации, их анализе. Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждаются достаточным количеством наблюдений, комплексного обследования пациентов с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены на секционном заседании конференции молодых ученых 29-ого Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 2019г., уровень мероприятия - международный, тема доклада «Современные тенденции в лечении

микобактериозов легких у пациентов без ВИЧ-инфекции»; на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции "Кардиология на марше!"; на 60-й сессии, посвященной 75-летию ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России, Москва, 2020г, тема доклада «Легочная артериальная гипертензия у больных туберкулезом легких»; на II Национальном конгрессе по социально-значимым заболеваниям: Социально значимые заболевания. Вызовы XXI века, Москва, 2021г, тема доклада «Микобактериозы: современное состояние проблемы. Обзор литературы, собственные наблюдения».

Апробация диссертационной работы происходила на заседании кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 10 июня 2022 года (протокол №10 от 10.06.2022).

Внедрение в практику

Результаты исследования были внедрены на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им М.И. Перельмана ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) материалы исследования используются в практике обучения врачей на сертификационных циклах по фтизиатрии, торакальной хирургии, а также при проведении практических занятий и лекций клиническим ординаторам и студентам.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в выборе направления исследования, самостоятельном сборе данных первичной документации. Для этого использовались разработанные аналитические карты больных (83). Автор лично проводил анализ и обобщение полученных результатов. В большинстве случаев

соискатель самостоятельно занимался ведением историй больных., а также сбором непосредственных и отдалённых результатов лечения, принимал непосредственное участие в операциях в качестве ассистента. Полученные данные вводились автором лично в анонимизированную компьютерную базу данных пациентов, которым было проведено оперативное лечение по поводу микобактериоза легких, сочетания туберкулеза и микобактериоза легких в фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью. Проведена статистическая обработка клинических показателей пациентов с использованием статистических программ.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 198 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 220 источников, в том числе 50 отечественных и 170 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 51 таблицей и 82 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие вопросы

О заболеваниях, вызванных кислотоустойчивыми нетуберкулезными микробактериями (НТМБ), которые не относились к *Mycobacterium tuberculosis complex*, стали говорить с 30-х годов 20-го века. В этот период времени публиковались данные о выделении микобактерий из различных материалов, таких как гноя, лимфатических узлов, мокроты [85]. При этом данные микобактерии не всегда вырабатывали пигмент [85]. До этого нетуберкулезные микобактерии считались исключительно природными сапрофитами, не способными вызвать заболевание у человека. В 1954г. А. Temple и Е. Runyon, обобщив доступные данные литературы «о микобактериях, не относящихся к *Mycobacterium tuberculosis complex*, но способных вызывать заболевания у животных и людей» [40], написали статью, где доказывалась роль нетуберкулезных микобактерий как этиологического фактора при таком заболевании как микобактериоз (МБ) [188].

В 1986г. род микобактерий представлен 54 видами по данным "Определителя Бактерий Берджи" [38]. К 1997г. было открыто еще 45 видов и комплексов НТМБ в соответствии с данными последнего издания "Определителя бактерий Берджи"[141]. В 2004г. 15 из 100 видов НТМБ считалось патогенными для человека. В 2010г. [38]. По данным С.L. Daly 2010 года уже было известно 140 видов НТМБ, из которых 40 относили к патогенным. На 2021 год было известно около 200 видов НТМБ и 13 их подвидов [171].

Повсеместно нарастающие заболеваемость и распространенность микобактериоза легких обуславливают растущий интерес к этому заболеванию. Примером увеличения заболеваемости может служить ее рост в Англии в 3,2 раза с 1995 по 2009 год (с 0,9 до 2,9 на 100 тысяч населения) [82, 144]. В Тайване распространенность возросла с 2,7 до 10,2 на 100 000 населения [8, 82, 144]. С 2008 по 2015 год в США заболеваемость МБ легких возросла с 3,13 до 4,73 человек на 100 000, распространенность с 6,78 до 11,70 человек

на 100 000 населения. Таким образом изменения составили 15,2% и 17,5% соответственно [166, 197].

По мнению Adelman M. H. Et al. (2018) [52] «рост заболеваемости и распространенности МБ связывают с несколькими факторами:

1. Изменением иммунного статуса человека в результате увеличения продолжительности жизни, а также увеличение числа людей с иммунодефицитами различной этиологии;
2. Появлением новых диагностических тестов, а также широкая доступность компьютерной томографии и лабораторной инфраструктуры для диагностики НТМБ;
3. Обратной зависимостью со снижением заболеваемостью туберкулёзом. В частности, со снижением коллективного противомикобактериозного иммунитета из-за уменьшения бремени туберкулеза, особенно в странах с высоким уровнем дохода;
4. Увеличением настороженности и интереса в отношении микобактериоза среди работников медицины;
5. Ростом медицинских публикаций, посвященных МБ, НТМБ;
6. Появлением новых генетических мутаций, которые приводят к возникновению более вирулентных штаммов нетуберкулезных микобактерий;
7. Изменением условий окружающей среды в результате деятельности человека, урбанизации и развития технологий;
8. Ростом распространенности хронических болезней легких» [52].

Род микобактерий относится к семейству *Mycobacteriaceae*. Для того, чтобы бактерия была отнесена к роду микобактерий, был составлен минимальный перечень признаков:

- «- кислото и щелочеустойчивость после окраски карболовым фуксином;
- высокое содержание липидов в клетке, и, особенно, в клеточных стенках;
- наличие воска, содержащего растворимые в хлороформе миколовые кислоты с длинными разветвленными цепями от 60 до 90 атомов углерода;
- содержание Гуанина+Цитозина в ДНК колеблется от 62 до 70 мол%» [35].

Внутри рода существует деление на микобактерии туберкулезного комплекса (МБТ, *M. Bovis*, *M. bovis-BCG*, *M. microfiber* and *M. africsnum*) [200], НТМБ и микобактерии лепры. На данный момент не создана общепринятая клиническая классификация НТМБ. Поэтому и по сей день специалисты пользуются классификацией, предложенной А. Timple и Е. Runyon в 1954 году, основанной на различиях микобактерий в скорости роста, морфологии колоний и способности к пигментообразованию. По этим признакам выделяют четыре основные группы НТМБ. К группам 1-3 относят медленно растущие микобактерии:

1. Фотохромогенные - требуют свет для синтеза желтого пигмента: *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.simiae*
2. Скотохромогенные - не требуют свет для синтеза желтого пигмента: *M.gordonaе*, *M.szulgai*, *M.scrofulaceum*
3. Нефотохромогенные - не синтезируют пигмент: *M.avium complex*, *M.xenopi*, *M.mamoense*, *M.ulcerans*, *M.terrae*, *M.haemophilum*, *M.ganavense*.
4. К 4-ой группе относят быстрорастущие микроорганизмы (~7 дней на обычной питательной среде): *M.chelonaе*, *M.асcessus*, *M.fortuitum*, *M.peregrinum*, *M.smegmatis*, *M.flavescens*.

В связи с появлением новых методов диагностики НТМБ (молекулярно-генетических, высокоэффективной жидкостной хроматографии) эта классификация начинает утрачивать своё значение [16]. Сейчас самыми востребованными являются клинические классификации, так как они помогают определить прогноз заболевания и тактику лечения. Одной из первых появились классификации Wood и Washington, 1987г. [204], где МАС, *M.kansasii* и *M.fortuitum complex* указаны как самые частые возбудители; и Davidson, где роль микобактерий в заболеваемости человека оценивалась по 10-и бальной шкале [76].

Они к наиболее часто встречаемым НТМБ относили:

- «1. *M. avium-intracellulare*
2. *M. kansasii*
3. *M. xenopi*
4. *M. scrofulaceum*

5. *M. malmoense*
6. *M. gordonae*
7. *M. terrae* complex
8. *M. gastri*
9. *M. fortuitum* complex» [76].

1.2. Диагностика микобактериоза легких

Так как НТМБ распространены повсеместно, в том числе и в питьевой воде, то единичное выделение этих бактерий из респираторного тракта может быть лишь признаком колонизации сред организма и не может однозначно свидетельствовать о наличии заболевания [2, 34, 37, 75, 98, 102, 103]. Поэтому для установления клинической значимости выделенной НТМБ, необходимо дифференцировать транзитное или периодическое выделение НТМБ при колонизации от самой болезни, когда НТМБ проникает в ткани с последующим развитием заболевания легких [2, 5, 32, 34, 35, 117, 119, 179, 182, 218].

Термин «микобактериоз» позволяет различать эти состояния, как объяснено в совместных в рекомендациях Американского общества торакальных хирургов и Американского общества инфекционных заболеваний по выявлению, лечению и профилактике микобактериоза (ATS/IDSA statement on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases), опубликованных в 2007 году [98].

Постановка диагноза микобактериоза представляет определенные сложности по нескольким причинам. Во-первых, нет настороженности в отношении этой нозологии. Во-вторых, клиническая картина микобактериозов крайне схожа с туберкулёзом. В-третьих, схемам и критериям диагностики микобактериоза не уделяется должного внимания [4]. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации" не выделяет микобактериоз, как отдельную нозологическую единицу [50].

В Российской Федерации до 2022 года, в рамках «Федеральных клинических рекомендаций по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» [48, 50], предложены схемы определения вида НТМБ, используемые методы диагностики, а именно микроскопия полученной от пациента культуры, с дальнейшей идентификацией вида на основе культуральных и биохимических свойств микобактерий, также описано использование полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизационных технологий с использованием на нейлоновых мембран (ДНК-стриповой технологии) для выявления ДНК НТМБ. Это позволяет провести диагностику до вида НТМБ в несколько этапов:

1. До рода по морфологическим, физическим, биохимическим и ростовым особенностям культур
2. Различия МБТ и НТМБ по особенностям роста колоний на средах с паранитробензойной кислотой, с салициловым натрием)
3. Идентификация вида микобактерий [48–50].

В 2022 году были опубликованы «Клинические рекомендации. Микобактериозы органов дыхания» [9], где представлен алгоритм выделения и идентификации НТМБ: «1. Культивирование диагностического материала в жидкой (Миддлбрук 7Н9 - М7Н9) в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Bactec 960) и на плотных (Левенштейна-Йенсена и Финн-II) питательных средах. 2. Идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическим (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы) и биохимическим методами. 3. Субкультивирование на чашках с плотной агаровой средой 7Н11 для обнаружения «смешанных» микобактериальных популяций и контаминации в жидкой питательной среде и предварительной видовой идентификации микобактерий» [8]. При этом отмечается, что в связи с ограниченностью культурально-морфологических и биохимических методов диагностики, предпочтительнее использовать молекулярно-биологические [9].

Распространенными молекулярно-генетическими методами идентификации НТМБ, применяемыми в мире и России, являются тест-системы GenoType CM и GenoType AS [1, 12, 14, 21, 27, 28, 32, 39].

Для определения вида НТМБ можно использовать ряд других молекулярно-генетических методов:

- «- полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени;
- ПЦР в сочетании с гибридизационным анализом;
- ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом; секвенирование [78, 180].

Для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ):

- жидкие (ВАСТЕС MGIT-960) и плотные питательные среды с использованием критических концентраций (КК), установленных для *M. tuberculosis*
- тест-систему «Sensititre RapMyco» и «Sensititre SloMyco» (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания)
- Метод количественного определения ЛЧ НТМБ построен на исследовании минимальных ингибирующих концентраций (МИК) препаратов. Метод основан на культивировании выделенной культуры НТМБ в 96-луночной планшете в жидкой питательной среде, содержащей разные концентрации антибактериальных препаратов [129, 202]. ЛЧ определяют к разному спектру препаратов в зависимости от принадлежности к медленно растущим и быстро растущим НТМБ. Для быстро растущих НТМБ такими препаратами являются: триметоприм/сульфамтоксазол, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефоксицин, амикацин, доксициклин, тигециклин, кларитромицин, линезолид, имипенем, цефепим, амоксициллин/клавулоновая кислота, цефтриаксон, миноциклин, тобрамицин. Для медленно растущих НТМБ – кларитромицин, ципрофлоксацин, стрептомицин, доксициклин, этионамид, рифабутин, этамбутол, изониазид, моксифлоксацин, рифампицин, триметоприм, амикацин, линезолид» [7].

Т.Ф. Оттен предложила основной принцип постановки диагноза микобактериоз легких, а именно необходимость наличия клинических, рентгенологических и лабораторных признаков данного заболевания и одновременного с этим выделения культуры НТМБ из мокроты, бронхиальных

смывов или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациента [35]. Этот же принцип провозглашается в иностранных клинических рекомендациях, посвященных диагностике и лечению микобактериоза: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease; An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases [98, 102].

Также элементами постановки диагноза является анализ данных клинических, рентгенологических и микробиологических методов исследования. Для этого применяются различные методы получения диагностического материала, включая инструментальные (инвазивные) и хирургические. Следующим этапом является определение спектра лекарственной чувствительности культивированных НТМБ [2, 4, 5, 9–12, 16–23, 26–28, 30–32, 37, 39, 43, 51, 53, 54, 56–58, 60, 61, 63, 64, 66, 67, 75–77, 79, 80, 83, 84, 89, 90, 97, 103, 104, 106–108, 113, 115, 116, 118–122, 125–130, 133–136, 139, 141, 145, 147–149, 153–155, 163, 165, 167, 169, 170, 172, 178–185, 187, 189–193, 195, 196, 201, 202, 205–221]. Определяющим фактором постановки диагноза МБ является микробиологическая диагностика, определение вида НТМБ при наличии клинических и рентгенологических проявлений заболевания [2, 4, 5, 10–12, 14, 19–22, 24, 25, 28–30, 32, 34, 39, 42]. Критерии American Thoracic Society (2007) [98] для легочных заболеваний, вызванных НТМБ звучат так:

- «1. Должно быть получено как минимум 2 положительных результата посева на НТМБ. При этом должно быть исследовано минимум 2 различных образца мокроты. При сомнительных или отрицательных результатах необходимо увеличить количество исследований. ИЛИ
2. При проведении бронхоальвеолярного смыва или бронхоальвеолярного лаважа должен быть получен хотя бы один положительный результат посева этого материала на НТМБ. ИЛИ
3. В результате трансбронхиальной биопсии или иной биопсии легкого получены характерные для микобактерий гистопатологические проявления (характерное гранулематозное воспаление или КУМ) и посев материала был положителен на

НТМБ ИЛИ биопсия показала характерные для микобактерий гистопатологические изменения в тканях (гранулематозное воспаление или КУМ) и получен 1 или более образец мокроты/бронхиального смыва с НТМБ даже в малых количествах

4. При обнаружении НТМБ, которые либо редко встречаются, либо обычно представляют собой результат контаминации материала из окружающей среды, следует получить консультацию эксперта

5. Если не удастся установить достоверный диагноз, в связи с несоответствием диагностических критериев у пациента, то пациент должен наблюдаться у врача до установки точного диагноза

6. Не каждый пациент, которому установлен диагноз микобактериоз, нуждается в назначении незамедлительного лечения. Решение о начале терапии принимается на основании оценки потенциальных рисков и преимуществ лечения для отдельных пациентов» [98].

«При этом должны присутствовать клинические критерии заболевания: наличие пульмонологической симптоматики и рентгенологических признаков поражения легочной ткани (каверны, узелковые изменения, инфильтрация) и исключение других возможных диагнозов» [40].

В 2017 году Британское торакальное общество опубликовало свои рекомендации по диагностике и лечению МБ [102], а затем в 2020 Американское и Европейские общества [75]. В этих рекомендациях критерии установки диагноза оставались такими же, как и в 2007 году [98].

Необходимо отметить, что МБ рентгенологически и клинически имеет крайне разнообразные проявления. Таким образом, рентгенологическая картина может соответствовать как туберкулезному воспалению, так и неспецифическому поражению [46, 74, 198].

При МБ легких, рентгенологически могут визуализироваться полости распада, очаговые изменения, фокусы воспалительной инфильтрации, зоны бронхоэктазов [3, 15, 41, 128]. В литературе есть указания на то, что при МБ можно выделить некоторые отличия от фиброзно – кавернозного туберкулеза (ФКТ):

«у полостей более тонкие стенки, реже встречается перифокальное воспаление, бронхогенное обсеменение. Но чаще можно обнаружить спайки над пораженными участками легких. Очаговые изменения, визуализируемые при компьютерной томографии высокого разрешения, преимущественно локализируются в средних и нижних отделах легких и сочетаются с бронхоэктазами»[7].

1.3. Сочетание микобактериоза и туберкулеза легких

В литературе имеются единичные публикации о возможности сочетанного поражения туберкулезом и микобактериозом [35]. Тактика лечения таких пациентов широко не обсуждалась.

При ТБ и МБ легких существует высокая вероятность ошибочной диагностики туберкулеза при микобактериозе легких или наоборот, также крайне редко рассматривается возможность одновременного присутствия в организме больного возбудителя туберкулеза и микобактериоза. Это связано со схожестью клинических и рентгенологических проявлений этих заболеваний. Пациенты с полостными формами микобактериоза легких имеют рентгенологическую картину в легких, как при реактивации ТБ легких и часто имеют положительный анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) [2, 19, 20, 34, 44].

Туберкулез легких считается основной патологией, которую необходимо исключить в процессе установления диагноза микобактериоз легких. При этом выявление НТМБ на фоне туберкулеза чаще всего является колонизацией и бывает единичным. Обратная ситуация (однократное обнаружение *M.tuberculosis* complex/ДНК МБТ на фоне микобактериоза) дает право говорить о наличии туберкулеза у пациента [9]. Таким образом, при многократном выделении из мокроты (или единичном из операционного материала) НТМБ одного вида и *M.tuberculosis* complex / ДНК МБТ лечение следует начинать с туберкулеза, по стандартам противотуберкулезной химиотерапии. При этом, если возможно, рекомендуется учитывать данные о ЛУ нетуберкулезных микобактерий [9, 99].

Griffin и коллеги [99] в своей книге более подробно обсуждают четыре варианта сочетания МБТ и НТМБ у пациента. Во-первых, это ситуация, когда впервые определяются КУМ у пациента и пока не известно к какому виду они относятся. Проблемы быстрой дифференциации ТБ и МБ у таких пациентов в значительной степени решаются благодаря широкой доступности тестов амплификации нуклеиновых кислот в мокроте на ТБ [1, 12, 14, 21, 27, 28, 32, 39]. При положительном результате мазка на КУМ отрицательный результат теста амплификации нуклеиновых кислот имеет высокую прогностическую ценность и может в большинстве, но не во всех случаях, исключить диагноз ТБ [160]. Однако, могут быть случаи, когда пациенты имеют высокий риск наличия туберкулеза, на основании клинических признаков и условий, но тест амплификации нуклеиновых кислот либо недоступен, либо отрицателен, а первоначальная идентификация организма с помощью других методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), предполагает наличие возбудителя микобактериоза. В этом случае считается рациональным начать лечение туберкулеза, пока ожидается микробиологическое подтверждение диагноза [2, 19, 20, 34, 44, 99].

Вторая, более распространенная ситуация, это выявление МБТ во время лечения у пациента с установленным диагнозом микобактериоза легких. Эта ситуация представляет собой довольно сложную диагностическую задачу [99]. Опыт ученых США предполагает, что в большинстве случаев эта находка обусловлена контаминацией материала в лаборатории. Однако нельзя исключать возможность случая вновь приобретенного ТБ у пациентов с микобактериозом легких, которые контактировали с больными ТБ. В обоих случаях, генотипирование изолята МБТ необходимо для определения его клинической значимости [119, 179, 213, 215, 218]. Лаборатория, выполнявшая анализ образца, должна быть уведомлена о подозрении на контаминацию образца. И должно быть проведено расследование, включая генотипирование изолятов *M. tuberculosis*, обрабатываемых в непосредственной близости от рассматриваемого образца [88]. Тесное сотрудничество с коллегами из лаборатории будет способствовать

эффективному и качественному принятию решений. К сожалению, изменение курса лечения микобактериоза, по крайней мере временно, является необходимой мерой при выявлении туберкулеза у таких больных [88].

Третьим и наиболее частым случаем является выделение НТМБ во время лечения ТБ. Имеются ограниченные данные, позволяющие предположить, что большинство таких изолятов НТМ, не являются клинически значимыми. Однако, каждый такой случай необходимо оценивать индивидуально [99]. Обычно НТМБ, выделенные во время противотуберкулезной терапии, не требуют изменения схемы лечения, поэтому клиническую значимость НТМБ допустимо оценивать уже после завершения противотуберкулезного лечения [97, 99, 135, 170, 186]. Очевидно, что при этом пациенты должны проходить регулярное обследование, чтобы определить, характер влияния изолированной НТМБ на течение заболевания, а также устанавливать необходимость изменения терапии, чтобы она влияла и на выделенный штамм НТМБ [99, 105].

Четвертая ситуация может произойти, когда биопсия органа неожиданно дает положительный мазок на КУМ [99]. Часто из ткани биоптата не получают рост культуры, поэтому невозможно определить вид микобактерий. В этой ситуации часто делается предположение, что пациенты болеют туберкулезом, особенно если есть положительный результат туберкулиновой кожной пробы или пробы на высвобождение гамма-интерферона. По возможности, в данной ситуации необходимо делать молекулярный анализ образцов [210]. Полученная информация не обязательно является диагностически значимой для верификации активного микобактериального заболевания и должна интерпретироваться в контексте общего клинического статуса пациента [99].

1.4. Лечение микобактериоза легких

Необходимо учитывать, что МБ характеризуются низким ответом на химиотерапию в клинической практике. Режимы лечения, состоящие из одного

антибактериального препарата, не способны вызвать достаточный для излечения эффект, или, даже, не улучшают самочувствие больного [4, 30, 35].

В связи с этим, в литературе можно найти множество статей с описанием исследований, посвященных нахождению наилучшей эффективной комбинации препаратов для лечения нетуберкулезных микобактериозов, вызванных различными видами НТМБ [4, 7, 31, 41, 55, 60, 64, 68, 73, 77, 121, 10, 126, 137, 184, 11–13, 16, 19, 21, 24]. Однако даже при наличии стандартных схем лечения, предложенных ATS и IDSA, BTS [98, 102], предпочтение отдается индивидуальному подбору антимикробной терапии у больных с МБ, с учетом ЛУ и ЛЧ выделенного возбудителя [9]. Чаще всего используются следующие антимикробные препараты:

«Из основных противотуберкулезных препаратов (ПТП):

- изониазид
- рифампицин
- рифабутин
- этамбутол

Из резервных ПТП:

- аминогликозиды
- капреомицин
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)
- протионамид, этионамид
- циклосерин, теризидон
- аминосалициловая кислота

Перечень антибиотиков широкого спектра действия утвержден протоколом Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [203]:

- линезолид
- амоксициллин
- имипенем
- кларитромицин

- миноциклин
- тигециклин
- тобрамицин
- цефалоспорины
- триметоприм
- доксициклин

Антимикробные средства с эндобронхиальной доставкой:

- диоксидин
- метронидазол
- мирамистин
- фурацилин» [9].

Стандартные же схемы подбираются в зависимости от выделенного вида НТМБ (Таблица 1, Таблица 2, Таблица 3) [9, 98, 99, 102].

Таблица 1 - Схема лечения при микобактериозе, вызванным *M. avium complex* (МАС), в зависимости от формы микобактериоза

Форма микобактериоза	Макролид	Этамбутол	Рифамицин	Аминогликозид в/в
Очаговая форма, до этого не леченная	Кларитромицин 1000 мг или азитромицин 500–600 мг 3 раза в неделю	25 мг/кг 3 раза в неделю	Рифампин 600 мг 3 раза в неделю	-
Фиброзно-кавернозный МБ, до этого не леченный	Кларитромицин 500-1000 мг или азитромицин 250-300 мг ежедневно	15 мг/кг ежедневно	Рифампин 450–600 мг ежедневно	Стрептомицин или амикацин 3 раза в неделю в течении 2-3 месяцев
Тяжелое течение МБ, большая распространённость процесса, до этого лечили	Кларитромицин 500-1000 мг или азитромицин 250-300 мг ежедневно	15 мг/кг ежедневно	Рифампин 450–600 мг или рифабутин 150–300 мг ежедневно	Стрептомицин или амикацин 3 раза в неделю в течении 2-3 месяцев

[98]

Таблица 2 - Схемы лечения при микобактериозе, вызванным *M. kansasii*, *M. Xenopi* и *M. Simile*

Вид НТМБ	Схема лечения
<i>M. kansasii</i>	<p>При ЛЧ к рифампину Рифампин 600 мг (или рифабутин 150–300 мг)/сутки плюс Этамбутол 15 мг/кг/день плюс, один из следующих препаратов Азитромицин 250 мг/сутки, или Кларитромицин 500 мг/2 раза в сутки, или Изониазид 300 мг/сутки, или Моксифлоксацин 400 мг/сутки При ЛУ к рифампину Три препарата на основе теста на лекарственную чувствительность. Можно рассмотреть возможность инъекций амикацина или стрептомицина Продолжительность терапии должна составлять 12 месяцев (при отрицательных посевах мокроты)</p>
<i>M. хенорі</i>	<p>Рифампин 600 мг (или рифабутин 150–300 мг/сутки) плюс Этамбутол 15 мг/кг/день плюс по крайней мере один из следующих препаратов Азитромицин 250 мг/сутки/кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки или моксифлоксацин 400 мг/сутки (может рассматриваться комбинация четырех препаратов) Рассматривается возможность добавления инъекционного амикацина или стрептомицина при тяжелом течении заболевания. Продолжительность терапии должна составлять 12 месяцев (при отрицательных посевах мокроты)</p>
<i>M. simile</i>	<p>Мало данных для разработки однозначной схемы; Рассматривается возможность применения: Амикацин 5–15 мг/кг внутривенно 3 раза в неделю плюс Триметоприм-сульфаметоксазол (два раза в день) И минимум один из следующих препаратов: Азитромицин 250 мг/сут или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки Моксифлоксацин 400 мг/сут Рассматривается дополнительно Линезолид 600 мг/сут или клофазимин 100 мг/сут Оптимальная продолжительность терапии неизвестна; определяется в соответствии с клиническим ответом и имеющимися объективными данными во время лечения; Необходимо добиться отрицательных посевов мокроты в течении 12 месяцев</p>

При микобактериозе, вызванным *M. fortuitum*, *M. abscessus subspecies*, *M. chelonae* не разработаны схемы лечения, но определено в каком проценте случаев тот или иной вид обычно оказывается чувствителен к некоторым препаратам (указано в скобках) (Таблица 3).

Таблица 3 - Препараты, используемые для лечения микобактериоза, вызванного *M. fortuitum*, *M. abscessus subspecies* и *M. Chelonae*

Вид НТМБ	Применяемые препараты
<i>M. fortuitum</i>	Перорально: ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол, моксифлоксацин, кларитромицин (80%), доксициклин (50%), линезолид (86%)
	Парентерально: амикацин, цефокситин, имипенем, тигециклин
<i>M. abscessus subspecies</i>	Перорально: кларитромицин или азитромицин в изолятах с нефункционирующими генами <i>erm</i> (т.е. примерно 20% <i>M. abscessus</i> подвид <i>abscessus</i> , 100% <i>M. abscessus</i> подвид <i>massiliense</i>), доксициклин (<5%), ципрофлоксацин (<5%), моксифлоксацин (<15%), линезолид (23%)
	Парентерально: амикацин, тигециклин, цефокситин (70%), имипенем
<i>M. chelonae</i>	Перорально: доксициклин (25%), ципрофлоксацин (25%), линезолид (54%), кларитромицин или азитромицин
	Парентерально: тобрамицин, амикацин (70%), имипенем, тигециклин

[98]

Согласно последним данным о результатах консервативного лечения микобактериоза легких, показатель успешного лечения по данным различных авторов составлял от 36.3% до 84%, когда достигалась не только конверсия мокроты, но и улучшение клинико-рентгенологической картины (Таблица 4, Рисунок 1, Рисунок 2).

1.4.1. Химиотерапия микобактериоза легких

Таблица 4 - Результаты консервативного лечения микобактериоза по данным литературы

Первый автор (года набора пациентов)	Количество пациентов	Эффективное лечение	Конверсия мокроты на момент окончания лечения	Смертность (за весь период наблюдения)
Kiyoharu Fukushima (2008-2019) [90]	295	107 (36.3%)	230 (78.0%)	48 (16.27%)
Mohammad Javad Nasiri (1980-2019) [152] (a systematic review and metaanalysis) ¹	3862	61.8%	Нет данных	Нет данных
Kiyoharu Fukushima (2012-2018) [89]	125	68 (54.40%)	80.0%	27 (21.6%)
Jianhui Chen (2012-2017) [64]	488	220 (45.08%)	220 (45.08%)	Нет данных
Roland Diel (1973-2017) [77] (a systematic review) ¹	9035	Нет данных	Нет данных	27%
Hayoung Choi (2006-2016) [67]	13	0	1 (8%) ²	Нет данных
Jimyung Park (2006-2015) [158]	110	93 (84.55%)	N/A	Нет данных
Yi-Ching Huang (2006-2008) [108]	22	5 (22.7%)	7 (31.8%)	Нет данных
Kyeongman Jeon (2000-2007) [115]	65	36 (55.4%)	38 (58%)	Нет данных

¹ – Представленные в метаанализе исследования имели те же оценочные критерии, что и мы

² – После резекционных вмешательств на легких [95]

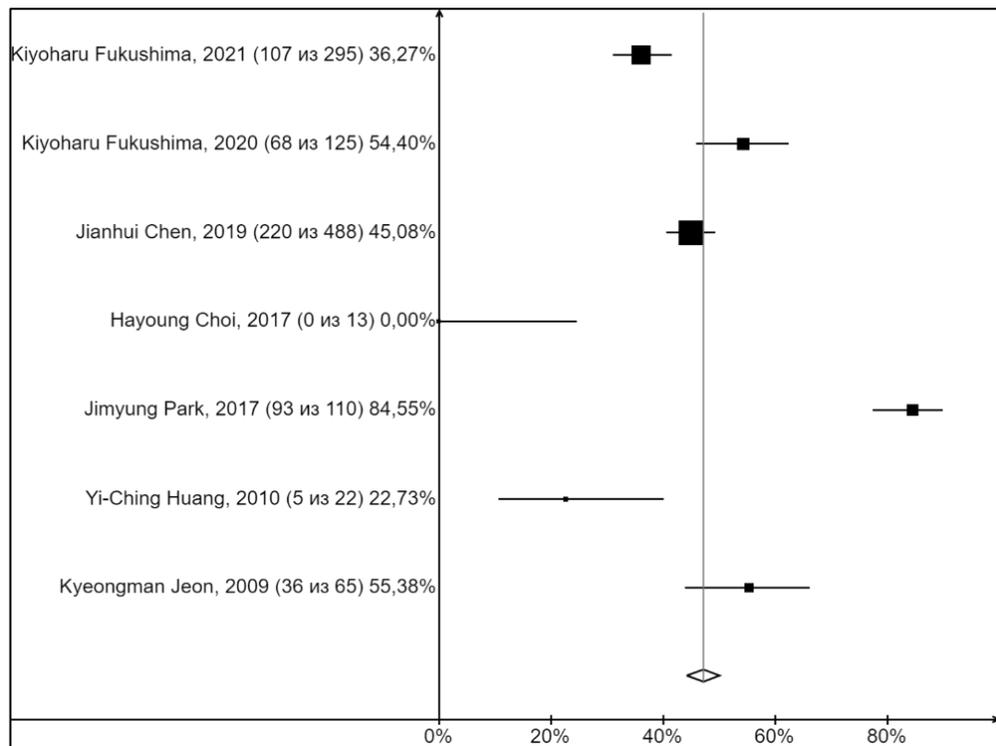


Рисунок 1 - Эффективность (успешное лечение) по данным оригинальных исследований [95]

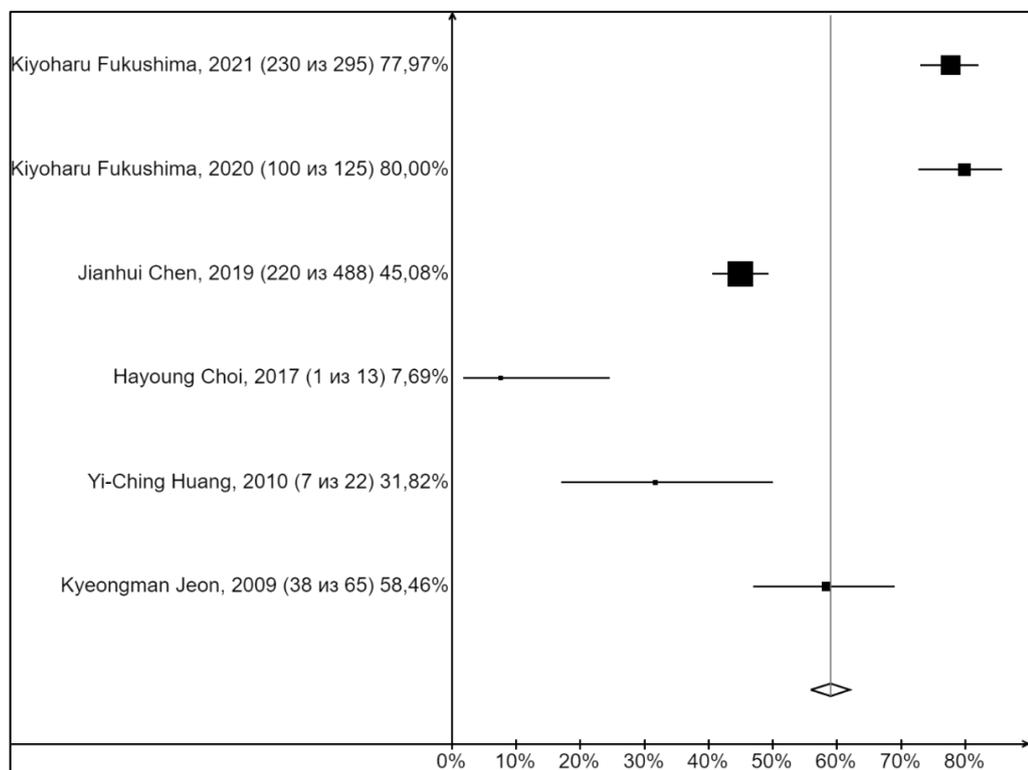


Рисунок 2 - Конверсия мокроты к концу лечения по данным оригинальных исследований [95]

В статье 2021 года [40] нами опубликовано следующее обобщение результатов консервативного лечения микобактериоза легких различными группами ученых:

Yi-Ching Huang с соавторами, в своей статье 2010 года, представили исходы лечения 22 больных МБ. У каждого больного в мокроте была найдена *M. Abscessus* в период наблюдения с 2006 по 2008 года. При проведении тестов лекарственной чувствительности на кровяном агаре была выявлена чувствительность образцов НТМБ к тигециклину (100%), амикацину (95,0%), кларитромицину (92,5%). Также отмечалась меньшая эффективность цефокситина, ципрофлоксацина, доксициклона, сульфаметоказола. В результате проводимой терапии полного излечения удалось достигнуть у 5 (22,7%) пациентов, у 3 (13,6%) отмечались клинические улучшения, а у 6 (27,2%) исходом было неэффективное лечение, без клинических и рентгенологических улучшений и у 8 больных (36,3%) не удалось отследить результаты лечения. Прекращение бактериовыделения наблюдалась у 7 (31,8%) пациентов [40, 108].

К. Jeon и коллеги (2009) [115] проанализировали 65 историй болезней пациентов, больных нетуберкулезным микобактериозом, вызванным *M. abscessus*. Использовалась комбинация препаратов: кларитромицин, ципрофлоксацин, доксициклин плюс в первые четыре недели госпитализации амикацин и цефокситин. Через 12 месяцев у 83% больных отмечалось улучшение клинического состояния, у 74% - положительная рентгенологическая тенденция. Абацилирование мокроты было достигнуто у 38(58%) человек. Осложнения возникли у 37(57%) больных. Стандартизированная комбинированная антибактериальная терапия была умеренно эффективна при лечении микобактериоза легких, вызванного *M. abscessus*. Однако частые побочные реакции и вероятность длительной госпитализации являются важными проблемами, которые еще предстоит решить [40].

Е. Wolinsky в 1981 году предлагает объединённую таблицу схем лечения МБ, вызванного различными видами МБ, теми препаратами, которые себя хорошо зарекомендовали в клинической практике. Например, для *M. kansasii*

это рифампицин, изониазид и этамбутол или стрептомицин [199]. Авторы подчеркнули, что индивидуальный подбор препаратов на основе лекарственной устойчивости и чувствительности конкретного штамма, выделенного от пациента, должен считаться самым оптимальным методом [40].

Общепринятым принципом лечения таких больных стало использование различных комбинаций антибактериальных препаратов. Единых схем лечения еще не разработано. Это связано с необходимостью индивидуализации терапии в зависимости от данных лекарственной чувствительности конкретного штамма. Курс лечения длится от 12 месяцев, и включает в себя 3 и более препаратов. Часто наблюдаются побочные эффекты, ведущие к прерыванию лечения [17, 24, 26, 99].

Нами отмечено, что многими исследователями [4, 26, 35, 46] анализируются результаты только химиотерапевтического лечения. Вопросы возможности использования оперативных методов в комплексном лечении больных микобактериозом не публикуются активно.

1.4.2. Хирургическое лечение микобактериоза легких

В найденных нами публикациях отечественной [4, 26, 35, 46] и зарубежной литературы, посвященных микобактериозам, основное внимание уделяется химиотерапевтическому лечению. Возможность включения хирургических методов в комплексное лечение больных микобактериозом и оценка этого на исходы заболевания практически не освещается в литературе (Таблица 5, Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 5) [40].

Для лечения микобактериоза легких выполняются различные операции на легких: пневмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии, комбинированные резекции, сегментарные и атипичные резекции и др. Также таким больным могут выполняться лечебные торакопластики.

На данный момент важной задачей медицинского сообщества является оценка эффективности и безопасности этих операций, разработка их техники.

Таблица 5 – Операции, применяемые в лечении нетуберкулезного микобактериоза легких, и их исходы по данным мировой литературы

Авторы (год публикации)	Всего пациентов	Всего операций	Объем операций ¹							Результаты хирургического лечения					Пролетанность ⁵
			Краевые резекции	Сегментэктомии	Лобэктомии	Комбинированные резекции	Билобэктомии	Пневмонэктомия	Лечебная торакопластика	Конверсия мокроты	Осложнения ²	30-и дневная летальность ³	Рецидивы	Летальность ⁴	
Corpe R. (1981) [71]	131	131	0	28 (21,4%)	62 (47,3%)	17 (12,9%)	8 (6,1%)	9 (6,9%)	7 (5,3%)	122 (93,1%)	31 (23,7%)	9 (6,9%)	6 (4,9%)	58 (47,5%)	122 (100%)
Moran J.F. (1983) [145]	40	43	2 (4,7%)	0	34 (79,1%)	3 (6,9%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)	0	40 (100%)	12 (27,9%)	0	2 (5,0%)	3 (7,5%)	40 (100%)
Pomerantz M. (1991) [162]	38	41	0	2 (4,9%)	16 (39,0%)	2 (4,9%)	4 (9,8%)	17 (41,5%)	0	Нет данных	19 (46,3%)	1 (2,6%)	6 (16,2%)	7 (18,9%)	37 (100%)
Ono N. (1997) [157]	8	8	0	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	0	0	0	8 (100%)	0	0	1 (12,5%)	0	8 (100%)
Nelson K.G. (1998) [153]	28	28	0	0	20 (71,4%)	0	0	8 (28,6%)	0	22 (78,6%)	9 (32,1%)	2 (7,1%)	1 (3,9%)	2 (7,7%)	26 (100%)
Lang-Lazdunski L. (2001) [134]	18	18	9 (50,0%)	1 (5,6%)	7 (38,9%)	0	0	1 (5,6%)	0	16 (88,9%)	8 (44,4%)	0	0	2 (11,1%)	18 (100%)
Shiraishi Yu. (2002) [176]	21	21	0	0	16 (76,2%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)	14,3%	0	21 (100%)	6 (28,6%)	0	2 (9,5%)	1 (4,8%)	21 (100%)
Shiraishi Yu. ⁶ (2004) [175]	11	11	0	0	0	0	0	11 (100%)	0	11 (100%)	5 (45,5%)	0	1 (9,1%)	2 (18,2%)	11 (100%)
Sherwood J. (2005) [172]	26	26	0	0	0	0	0	26 (100%)	0	14 (53,6%)	27 (103,9%)	6 (23,1%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)	20 (100%)
Watanabe M. (2006) [194]	22	25	6 (24,0%)	4 (16,0%)	14 (56,0%)	0	1 (4,0%)	0	0	20 (90,9%)	0	0	1 (4,6%)	0	22 (100%)

Продолжение Таблицы 5

Mitchell J.D. (2008) [143]	236	265	0	57 (21,5%)	126 (47,6%)	20 (7,6%)	18 (6,8%)	44 (16,6%)	0	Нет данных	49 (18,5%)	Нет данных	Нет данных	7 (2,9%)	234 (99,2%)
Koh, W. (2008) [127]	23	23	0	3 (13,0%)	11 (47,8%)	2 (8,7%)	3 (13,0%)	4 (17,4%)	0	23 (100%)	8 (34,8%)	1 (4,4%)	0	0	22 (100%)
van Ingen, J. (2010) [112]	8	9	1 (11,1%)	0	3 (33,3%)	3 (33,3%)	0	2 (22,2%)	0	7 (87,5%)	5 (55,6%)	0	0	1 (14,3%)	7 (87,5%)
Jarand J. (2011) [113]	24	35	1 (2,9%)	3 (8,6%)	25 (71,4%)	0	0	6 (17,1%)	0	15 (62,5%)	6 (17,1%)	0	8 (33,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)
Yu J.A. (2011) [216]	134	172	0	0	172 (100%)	0	0	0	0	92 (68,7%)	12 (6,9%)	0	8 (7,3%)	0	110 (82,1%)
Shiraishi Yu. (2013) [174]	60	65	2 (3,1%)	17 (26,2%)	39 (60,0%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)	1 (1,5%)	0	60 (100%)	11 (16,9%)	0	2 (3,3%)	0	60 (100%)
Kang H. (2015) [120]	70	74	1 (1,4%)	11 (14,9%)	42 (56,8%)	8 (10,8%)	4 (5,4%)	8 (10,8%)	0	57 (81,4%)	15 (20,3%)	0	0	2 (2,9%)	70 (100%)
Гунтупова Л.Д. (2016) [6]	31	31	0	20 (64,5%)	4 (12,9%)	2 (6,5%)	0	5 (16,1%)	0	29 (93,6%)	6 (19,4%)	1 (3,2%)	0	0	30 (100%)
Asakura T. (2017) [57]	125	125	3 (2,4%)	12 (9,6%)	44 (35,2%)	28 (22,4%)	7 (5,6%)	31 (24,8%)	0	118 (94,4%)	27 (21,6%)	4 (3,2%)	19 (16,7%)	26 (22,8%)	114 (94,2%)
Katsuo Y. [211]	108	116	6 (5,2%)	30 (25,9%)	49 (42,2%)	22 (18,9%)	9 (7,8%)	0	0	98 (90,7%)	14 (12,1%)	0	8 (7,4%)	1 (0,9%)	108 (100%)
Всего ⁷ :	1162	1267	31 (2,5%)	190 (15,0%)	688 (54,30%)	113 (8,9%)	60 (4,7%)	178 (14,1%)	7 (0,6%)	773 (87,1%)	270 (21,31%)	24 (2,1%)	68 (6,2%)	118 (10,7%)	1104 (97,0%)

«1 - Учитывались только те операции, которые были указаны авторами

2 - Все осложнения, и большие, и малые

3 - Включает интраоперационную летальность

4 - Летальность после выписки, исключая 30-и дневную летальность

5 - Прослеженность высчитывалась как общее количество пациентов за вычетом 30-и дневной летальность, если автором не было указано другое

6 - Только пневмонэктомии, так как для них представлены данные по осложнениям, смертности, рецидивам и другие

7 - Для каждого показателя отдельно, не учитывались исследования, где нет данных» [40]

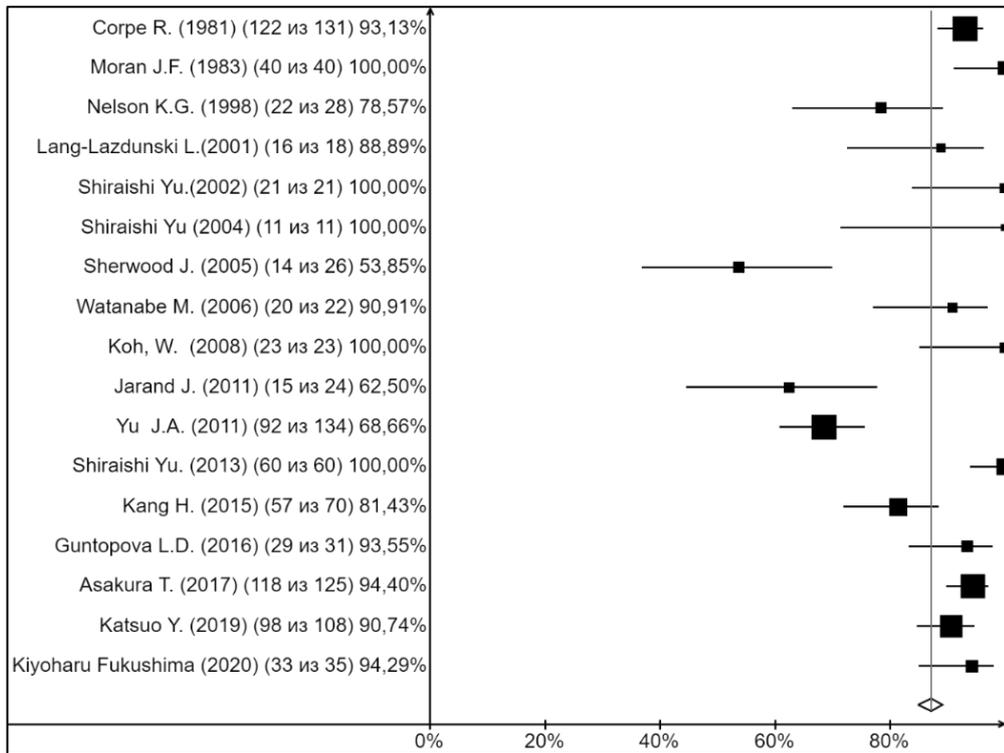


Рисунок 3 - Конверсия мокроты после операции [95]

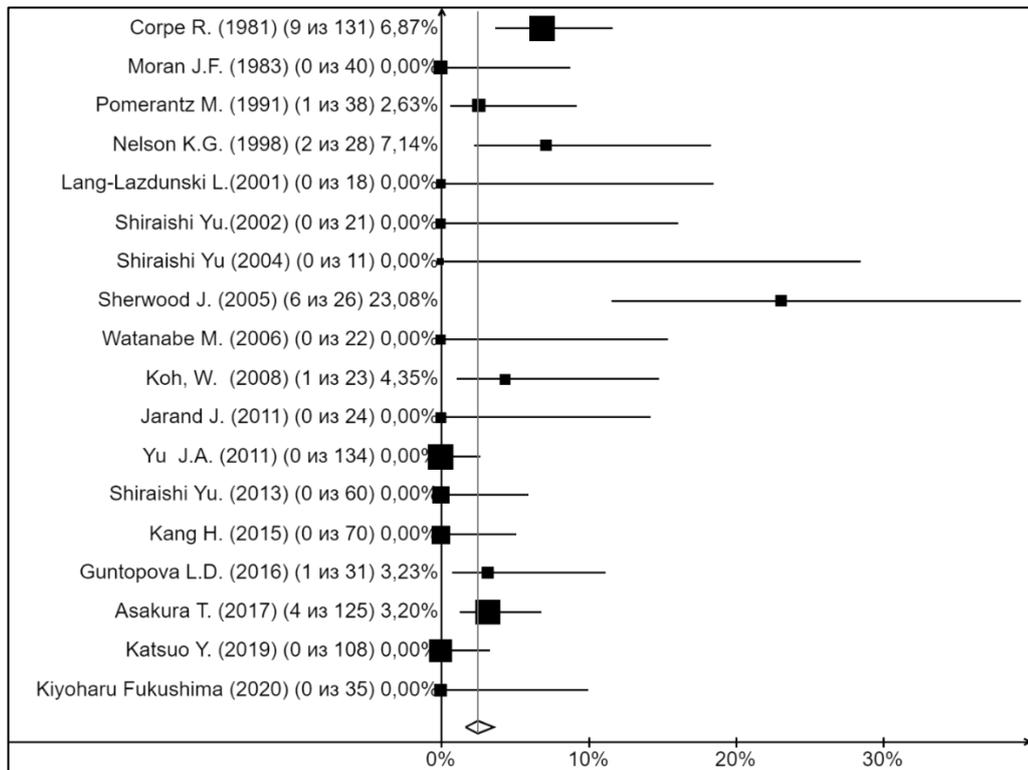


Рисунок 4 - 30-дневная летальность [95]

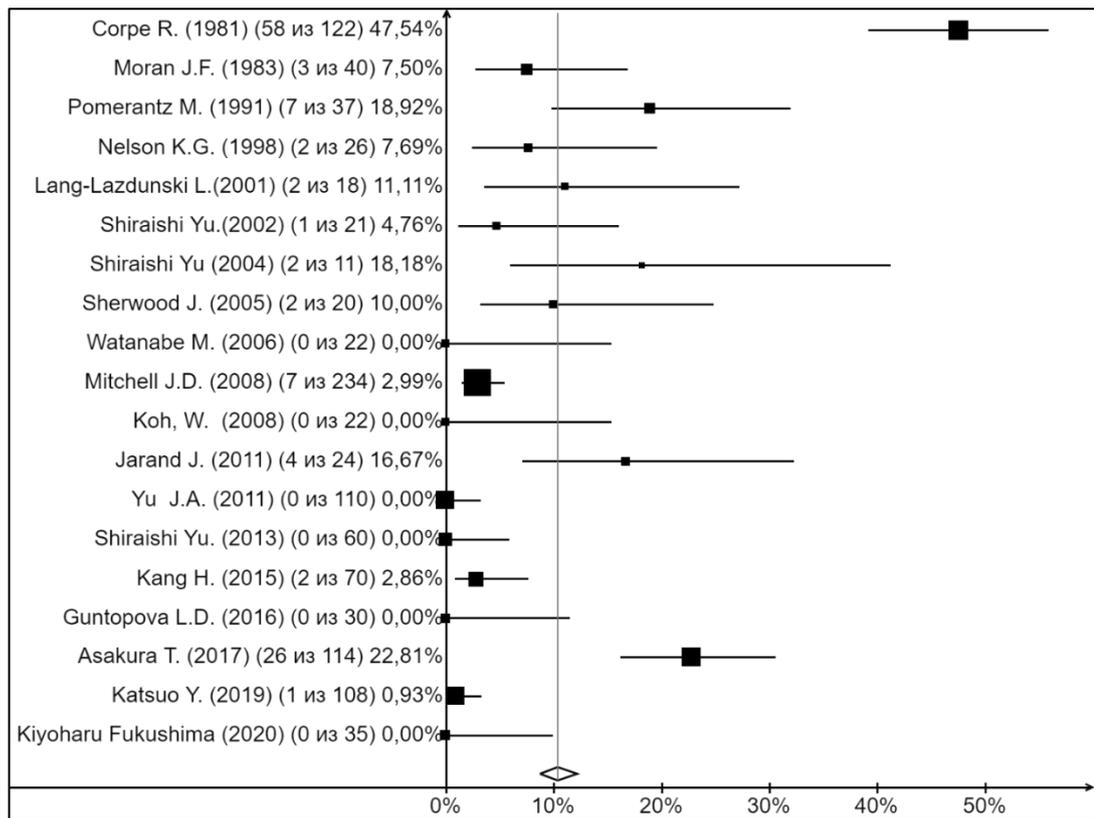


Рисунок 5 - Летальность [95]

Таким образом нами обобщен опыт хирургического лечения микобактериоза легких, представленный в мировой литературе:

Особенностью дизайна исследования J. Timothy Sherwood (2005) [172], которая могла послужить причиной наименьшего процента конверсии мокроты 53,85%, является включение в исследование только пациентов, которым выполнялась завершающая пневмонэктомия, то есть пациентов с длительным, тяжелым течением микобактериоза легких, наличием осложнений и тяжелой сопутствующей патологии [40].

Всего нами найдено 6 исследований [127, 145, 157, 174–176] с 100% абациллированием мокроты в послеоперационный период. Четыре из них выполнены в Японии, три Y. Shiraishi (2002, 2004, 2013) и др. [174–176] и одно N. Ono (1997) и коллегами [157], также одно проводилось в США J.F.Moran (1983) [145] и одно в Корее W. Koh (2008) [127]. Как видно из Таблицы 1 в этих исследованиях не было пациентов, потерянных для наблюдения. При этом во всех статьях, за исключением одной статьи Y. Shiraishi (2004) [175] и коллег, посвященной анализу результатов пневмонэктомий, указываются низкие

показатели 30 дневной летальности 0,00-4,35%, летальности в отдаленный период 0,00-7,5%, рецидивов 0-12,5%. Это доказывает возможность достижения приемлемого уровня безопасности этих операций, не смотря на тяжесть патологии. При оценке осложнений, необходимо отметить, что Оно N. (1997) [157] и коллеги отметили отсутствие «больших» осложнений, и не привели никаких данных по наличию или отсутствию «малых» осложнений. В связи с чем, данные по осложнениям этого исследования не включались в наш анализ [40].

Результаты отечественных авторов существенно не отличаются от представленных в зарубежной литературе. Так, по данным исследования Л.Д. Гунтуповой (2016) [6] в 2004-2012 гг. выполнены оперативные вмешательства у 31 больного нетуберкулезным микобактериозом легких. При операциях использовались тактика и объём вмешательства в соответствии со стандартами, принятыми для туберкулеза легких. В итоге было выполнено: 20 сегментарных резекций (64,5%), 5 пневмонэктомий (16,1%), 4 лобэктомии (12,9%), 2 комбинированные резекции (6,5%). У 11 (35,4%) пациентов возбудитель НТМБ выделен только из операционного материала. У 10 других пациентов НТМБ были обнаружены в операционном материале и в мокроте/бронхиальном смыве до операции, и у оставшихся 10 больных только в мокроте/бронхиальном смыве до операции. Послеоперационные осложнения развились у 6 (19,4%) больных. Наблюдался 1 (3,2%) летальный исход на 7 день после лобэктомии вследствие инфаркта миокарда. За период наблюдения рецидивы не наблюдались. Авторы указывали на важную роль хирургического вмешательства в диагностике и выборе метода химиотерапии микобактериоза [6, 40].

Большой интерес представляет исследование Pomerantz M. (1991) [162], в котором сравнивались больные лекарственно устойчивым туберкулезом легких и больные микобактериозом легких. Pomerantz M. (1991) и соавторы сравнили результаты лечения МБ у двух групп больных с августа 1983 г. по октябрь 1990 г., у которых длительное консервативное лечение оказалось неэффективным: в первую группу включили 42 больных лекарственно устойчивым туберкулезом. В другую группу вошло 38 больных микобактериозом лёгких. Частота резекций

легких оказалась сопоставимой в обеих группах: 44 операции в 1-й группе и 41 – во второй. В каждой группе наблюдалась одна послеоперационная смерть, обе от респираторного дистресс-синдрома у взрослых (постпневмонэктомический отек легких). Во второй группе отмечалась большая частота осложнений. Бронхоплевральная фистула чаще всего возникала после правой пневмонэктомии у пациентов, инфицированных *M. avium* с сочетанной немикобактериальной инфекцией. В группе ЛУ ТБ выполнено 23 пневмонэктомии и 21 лобэктомия. В результате в первой группе у 39 человек достигнуто прекращение бактериовыделения. Осложнения отмечены у 8 больных, летальный исход у одного в раннем послеоперационном периоде и 6 - в отдаленном период. В группе микобактериоза легких выполнено 17 пневмонэктомий, 22 лобэктомий и 2 сегментэктомии. Во второй группе отмечено 19 случаев осложнений, наблюдалась одна послеоперационная смерть и семь в отдаленный период. Мы не нашли данных об абациллировании мокроты в группе НТМБ. Авторы пришли к выводу, что после резекции легкого у пациентов больных МБ легких, результаты получаются хуже, чем у пациентов с резистентным *M. tuberculosis*. Частично это может быть связано с более старшей возрастной группой пациентов (в среднем 50 против 37 лет), более длительно текущим характером заболевания, приводящим к обширной деструкции паренхимы, и необходимостью выполнения правой пневмонэктомии на фоне сопутствующего полимикробного заражения [40, 162].

Хирургическое лечение микобактериоза легких в отечественной литературе освещается редко. Вместе с тем уже отмечено, что при тщательном отборе пациентов, оно эффективно в сочетании с химиотерапией и позволяет достигать абациллирования после вмешательства в 80-100% случаев [4, 6, 26, 35, 43, 46]. В своей книге "Микобактериоз" Т.Ф. Оттен не рассматривает критерии, возможности и перспективы операций у больных с микобактериозом легких [35]. В работе же Ю.М. Репина есть глава, посвящённая возможностям хирургического лечения МБ. И начинается она со слов: «Показания к хирургическому лечению микобактериоза аналогичны общим установкам по лечению ЛУ ТБ:

неэффективность предшествовавшей химиотерапии, непереносимость антибактериальных препаратов, некупируемое прогрессирование легочного процесса и его осложнения, при относительно локализованной протяженности деструктивного и очагового поражения, позволяющего выполнение радикальных или торакомиопластических операций[40].

Необходимо отметить, что в большинство исследований включались только пациенты, с уже установленным диагнозом МБ, отвечающие критериям ATS и в них не указывался процент пациентов, которым диагноз был поставлен именно в результате обнаружения НТМБ в операционном материале [55, 69, 110, 111, 125, 141, 152, 172, 174–176, 194, 211, 216]. Таким образом по данным литературы мы не смогли установить с какой частотой диагноз микобактериоз легких устанавливался после операций на легких по поводу предположительно другой патологии. Частота диагностических операций в числе оперированных по поводу МБ легких оказалась неожиданно мала - 1,03% (13), что, по-видимому, связано с тем, что многие авторы не акцентировали на этом внимание [6, 40, 134, 145, 157].

В качестве показаний к операциям при микобактериозе легких упоминаются: локальные (малые) формы поражения; наличие полостей; прогрессирующее течение заболевания, несмотря на проводимую антибактериальную терапию; резистентность к антибактериальным препаратам; рецидив МБ; кровохарканье [98].

В клинических рекомендациях American Thoracic Society (2007) [98] показания к хирургическому лечению микобактериоза определены следующим образом:

- «1. Хирургическое лечение у пациентов с ограниченными очаговыми поражениями, у сохраненных пациентов с достаточными кардиопульмональными резервами для частичной или полной резекций легких, может приводить к успешному излечению в сочетании с адекватной химиотерапией.
2. Хирургическая резекция солитарного легочного узла из-за МАС считается излечивающей.

3. Хирургическое вмешательство при микобактериозе легких следует проводить в центрах, обладающих опытом как в медикаментозном, так и в хирургическом лечении микобактериоза легких.
4. Единственным предсказуемым методом лечения ограниченного (очагового) поражения легких при микобактериозе, вызванном *M. abscessus*, является резекция пораженного участка легочной ткани в сочетании с адекватной полихимиотерапией».

В рекомендациях Британского торакального общества (2017) [102] основными показаниями к хирургическому вмешательству являются: сохранение бактериовыделения, несмотря на 6-12 месяцев лечения соответствующей схемой антибиотикотерапии МБ, или рецидив после завершения лечения. Необходимо учитывать потенциальное влияние лекарственной устойчивости и/или непереносимости лекарств из-за необходимости постоянного лечения антибиотиками после операции.

В пояснениях авторы [102] указывали что «необходимость хирургического вмешательства следует рассматривать при наличии полостного заболевания, ограниченного по локализации и протяженности. Лобэктомия и билобэктомия являются основными методами лечения, хотя пневмонэктомия может быть предпочтительнее при одностороннем разрушении легкого. В разных центрах предоставлены разрозненные данные успешности и безопасности пневмонэктомий при МБ. Локальные осложнения, связанные с легочным заболеванием, такие как значительное кровохарканье или аспергиллома, также могут быть дополнительными показаниями к хирургическому вмешательству».

Условиями проведения операции являются [102]: «достаточный физиологический резерв, чтобы перенести резекцию легкого. Оценка пациентов для кардиоторакальной хирургии, вероятно, будет варьироваться в соответствии с местными рекомендациями, но ранее предлагалось следовать рекомендациям BTS/АССР по рассмотрению возможности резекции рака легкого в этих условиях. Оптимальная оценка, вероятно, будет включать в себя исключение серьезных сердечных заболеваний, спирометрию, включая легочные объемы и газообмен,

сердечно-легочные тесты с физической нагрузкой и вентиляционно-перфузионное сканирование. Отказ от курения следует рекомендовать и поддерживать».

Авторы серий хирургических случаев часто подчеркивают важность нутритивного статуса для хорошего хирургического результата [102].

По мнению большинства авторов перед хирургическим вмешательством и после него следует назначить комплексное антимикобактериальное лечение антибиотиками, но нет никаких доказательств, определяющих оптимальную продолжительность [6, 46, 91, 102, 117]. На практике лечение антимикобактериальными антибиотиками обычно назначают на 1 год после операции, если предполагается, что конверсия культуры произошла во время операции [102, 126, 143, 159, 173, 194].

В рекомендациях 2020 года Американского и Европейского торакального и Европейского респираторного общества [75] указывается что «МБ легких часто трудно вылечить только антимикробной терапией. Отдельным пациентам с неэффективностью медикаментозного лечения, полостной болезнью, лекарственно-устойчивыми изолятами или осложнениями, такими как кровохарканье или тяжелые бронхоэктазы, может быть выполнена хирургическая резекция пораженного легкого. Решение о проведении хирургической резекции должно быть взвешено с учетом рисков и преимуществ хирургического вмешательства».

Резюме доказательств авторы рекомендаций представили в следующем виде (Daley et al., 2020): «мы выявили несколько исследований [111, 113, 118, 125, 132, 141, 152, 173, 175, 176, 194, 216], включающих около 700 пациентов, перенесших различные хирургические резекции, включая сегментэктомию, лобэктомию и пневмонэктомию. Большинство пациентов, включенных в исследования, имели легочное заболевание MAC, при этом 1 исследование включало только пациентов с легочным заболеванием *M. xenopi* [134], 1 исследование - только *M. kansasii* [161] и 2 - пациентов с легочным заболеванием *M. abscessus* [113, 115]. Почти все пациенты, перенесшие операцию, получали антимикробную терапию до и после операции. В трех исследованиях сообщались результаты для пациентов,

получавших комбинированную антибактериальную и хирургическую терапию, по сравнению с монотерапией антибиотиками [82, 84]. Частота излечения МБ, летальных исходов и рецидивов существенно не отличалась между медикаментозной и хирургической терапией в 3 сравнительных исследованиях, включавших в общей сложности 296 пациентов с последующими данными (95 хирургических плюс медикаментозные и 201 только медикаментозные). Хотя у пациентов, перенесших операцию, наблюдалась более высокая конверсия посева, качество доказательств было очень низким из-за небольшого числа пролеченных пациентов, присущей группе лечения систематической ошибки, отсутствия поправки на другие клинические переменные и того факта, что всем больным проводилась медикаментозная терапия. Желаемые ожидаемые эффекты были оценены как умеренные. Хирургические осложнения (такие как бронхоплевральный свищ, длительная утечка воздуха, пневмония) наблюдались у 7–35% участников. Оперативной летальности не было, а послеоперационная летальность была зарегистрирована у 0–9% пациентов. В 1 исследовании, в котором сообщалось о результатах пациентов, перенесших видеоторакоскопическую операцию (VATS или VATC), конверсия посева произошла у 84% пациентов, послеоперационные осложнения возникли у 7% пациентов, и не было зарегистрировано операционных или послеоперационных летальных исходов [175]. Нежелательные эффекты были оценены как незначительные, а баланс между желательными и нежелательными, вероятно, благоприятствовал вмешательству. Не было выявлено доказательств затрат, которые были оценены как умеренные в отношении продолжительности заболевания. Таким образом, операция была оценена как приемлемая для ключевых заинтересованных сторон и осуществимая. Исследования различались по местонахождению, возрасту и полу пациентов, также по видам микобактерий. Кроме того, исследования страдают от многочисленных потенциальных ошибок, включая различные причины проведения операции, отбор пациентов и субъективную оценку послеоперационных результатов. Тем не менее, хирургическая резекция была связана с улучшением результатов лечения, и у большинства пациентов (85–100%)

после операции наблюдалась конверсия посевов мокроты в отрицательные. Терапия противомикробными препаратами продолжалась во время и после операции, и активность этих препаратов различалась в зависимости от исследования и вида животных (например, в недавних исследованиях назначался кларитромицин, но не в более ранних). Многие эксперты считают желательным добиться хотя бы конверсии мазка перед хирургической резекцией, и комиссия предлагает, чтобы операция выполнялась хирургом, имеющим опыт проведения операций у пациентов с микобактериальными заболеваниями (Mitchell et al., 2008) [143]».

Это наиболее современное обобщение Американским и Европейским торакальным и респираторным обществом в 2020 году по вопросу о целесообразности хирургического лечения микобактериоза не позволило найти однозначного решения, что доказывает актуальность дальнейшего исследования этой проблемы.

1.5. Резюме

Проблеме микобактериоза легких в последние годы в научной литературе уделяется большое внимание. Подробно рассматриваются вопросы диагностики и лечения. Однако, несмотря на усилия многих научных коллективов, добиться приемлемых положительных результатов лечения этой категории больных пока не удастся. В обобщенных нами современных публикациях эффективность химиотерапевтического лечения микобактериоза легких, то есть закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения и улучшение клинической картины, составляет в среднем 45%, а летальность 21,6%.

Хирургическое лечение микобактериоза описано лишь в нескольких публикациях и на сегодня не получило распространения из-за недостаточных данных о показаниях и отдаленных результатах. В найденных нами 20 работах, описывающих суммарно 1162 операции, конверсии мокроты удалось добиться в среднем у 87% больных при 30-дневной летальности 2,1% и летальности

в отдаленный период у 10,7% прослеженных больных. Опыт отдельных клиник был в основном статистически недостоверен из-за малого числа наблюдений, а полученные результаты разноречивы.

Хирургическое лечение туберкулеза легких в мировой литературе описано в гораздо большем объеме, однако мы не нашли ни одной публикации с описанием хирургического лечения туберкулеза в сочетании с микобактериозом, хотя это сочетание уже упоминалось в 6 работах [44, 72, 92, 98, 140, 186]. В этих публикациях отмечали высокий риск ошибочной диагностики из-за схожести клинической и рентгенологической картины этих двух патологических процессов, трудности микробиологической идентификации возбудителя и подбора терапии. Трудности диагностики микобактериоза связаны с отсутствием патогномичных симптомов, схожестью клинической и рентгенологической картины с туберкулезом. Также, проблему представляет малая настороженность врачей различных специальностей о данной патологии и отсутствие единого мнения об оптимальном алгоритме диагностики и лечения микобактериоза.

Таким образом, диагностика и лечение сочетания туберкулеза и микобактериоза, является малоизученной проблемой, а возможность ее хирургического лечения в мировой литературе активно не рассматривалась.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И.Перельмана ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации всех больных, прооперированных в промежутке с января 2011 г. по декабрь 2017 г. Всего проанализировано 2432 карты. Таким образом за 7 лет было выявлено 1918 пациентов с туберкулезом легких, 20 с микобактериозом легких, 23 с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких и у 471 выявлены другие заболевания легких.

Критериями включения в наше исследования были установленный на любом этапе лечения один из следующих диагнозов: микобактериоз легких или сочетание туберкулеза и микобактериоза легких или фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) легких с ШЛУ. Также условием было проведение хирургического вмешательства на легких, выполненное с 2011 г. по 2017 г. Для больных с микобактериозом или сочетанием туберкулеза и микобактериозом легких, и с 2016 по 2017 год для больных ФКТ с ШЛУ.

Пациенты не включались в исследование, если им не был поставлен диагноз микобактериоз легких или не проводилось оперативное вмешательство по поводу заболеваний легкого.

Перед операцией у 12 пациентов были выделены НТМБ, 10 из них попали в группу 1 и еще 2 в группу 2 после уточнения диагноза после операции. У 11 пациентов отмечалось одновременное выделение НТМБ и МБТ до операции, они попали в группу 2. 17 человек не имели микробиологически подтвержденного диагноза до операции, они вошли в разные группы в зависимости от установленного после операции точного диагноза: 10 в группу 1, 6 в группу 2 и 1 пациент в группу 3. До операции у 43 пациентов в мокроте определялись

только МБТ, из них 4 пациента попали в группу 2 и 39 в группу 3. Подробно распределение пациентов по группам можно увидеть на Рисунке 6.

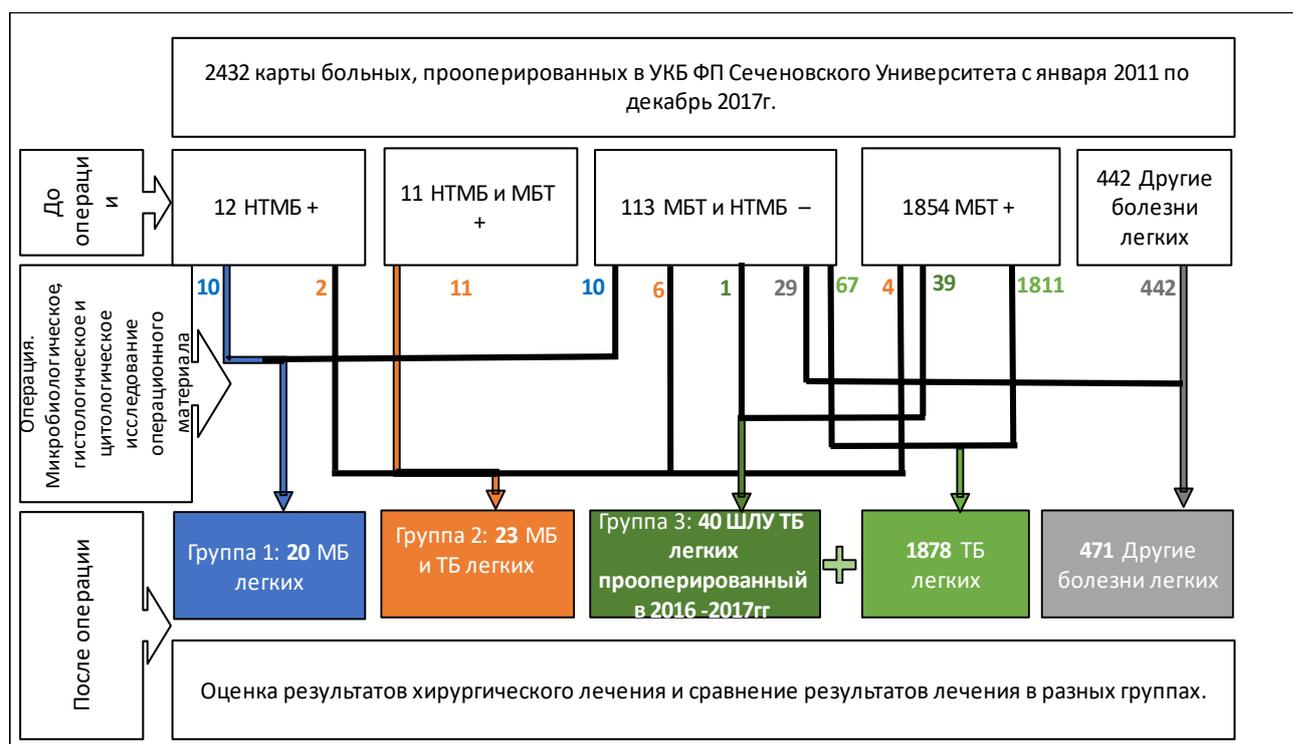


Рисунок 6 - Распределение пациентов по группам

В группу 1 вошло 20 пациентов с микобактериозом легких, подтвержденном микробиологически и гистологически на любом этапе лечения (до/после операции). Всем больным было выполнено хирургическое вмешательство на легких.

Пациенты в группе с микобактериозом легких по полу и возрасту распределились следующим образом: 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин. В возрасте до 18 лет было 15% пациентов, от 19 до 29 лет - 25%, от 30 до 39 лет - 25%, от 40 до 49 лет - 25% и старше 50 лет - 10% (Таблица 6). Средний возраст составил (M ± SD) 34 ± 14 (95% ДИ: 28 – 40).

Таблица 6 - Распределение больных группы 1 по полу и возрасту

Возраст Пол	До 18 лет	19-29	30-39	40-49 лет	50+	Всего
Мужчины	2 (10%)	4 (20%)	1 (5%)	3 (15%)	0	10 (50%)
Женщины	1 (5%)	1 (5%)	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	10 (50%)
Всего	3 (15%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (25%)	2 (10%)	20 (100%)

В группу 2 вошло 23 пациента с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких, также с диагнозом, подтвержденным микробиологически и/или гистологически на любом этапе лечения (до/после операции). Пациенты в группе с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких по полу и возрасту распределились следующим образом: 9 мужчин и 14 женщин. В возрасте до 18 лет было 4,34% пациентов, от 19 до 29 лет – 30,43%, от 30 до 39 лет – 34,78%, от 40 до 49 лет – 17,39% и старше 50 лет – 13,04% (Таблица 7). Средний возраст составил ($M \pm SD$) 35 ± 11 (95% ДИ: 31-41).

Таблица 7 - Распределение больных группы 2 по полу и возрасту

Возраст Пол	До 18 лет	19-29	30-39	40-49 лет	50+	Всего
Мужчины	1 (4,3%)	2 (8,7%)	3 (13,0%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	9 (39,1%)
Женщины	0	5 (21,7%)	5 (21,7%)	3 (13,0%)	1 (4,3%)	14 (60,9%)
Всего	1 (4,3%)	7 (30,4%)	8 (34,8%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)	23 (100%)

В группу 3 вошли пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при наличии ШЛУ, прооперированные в УКБ ФП в 2016–2017 годах. Пациенты в группе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких по полу и возрасту распределились следующим образом: 27 мужчин и 13 женщин. В возрасте до 18 лет было 12,5% пациентов, от 19 до 29 лет – 35%, от 30 до 39 лет – 27,5%, от 40 до 49 лет – 22,5% и старше 50 лет – 2,5% (Таблица 8). Средний возраст составил ($M \pm SD$) 31 ± 11 (95% ДИ: 28 – 35).

Таблица 8 - Распределение больных группы 3 по полу и возрасту

Возраст Пол	До 18 лет	19-29	30-39	40-49 лет	50+	Всего
Мужчины	2 (5,0%)	9 (22,5%)	7 (17,5%)	8 (20%)	1 (2,5%)	17 (67,5%)
Женщины	3 (7,5%)	5 (12,5%)	4 (10,0%)	1 (2,5%)	0	13 (32,5%)
Всего	5 (12,5%)	14 (35%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	40 (100%)

Средний возраст больных всех трех групп представлен на Таблице 9 и Рисунке 7.

Таблица 9 – Анализ возраста при первом поступлении в сравниваемых группах

Категории	Возраст при первом поступлении (лет)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Группа 1	34 ± 14	28 – 40	20	0,361
Группа 2	36 ± 11	31 – 40	23	
Группа 3	31 ± 11	28 – 35	40	

При оценке возраста при первом поступлении в трех группах больных, различия между ними не были статистически значимы ($p=0,361$) (используемый метод: F–критерий Фишера).

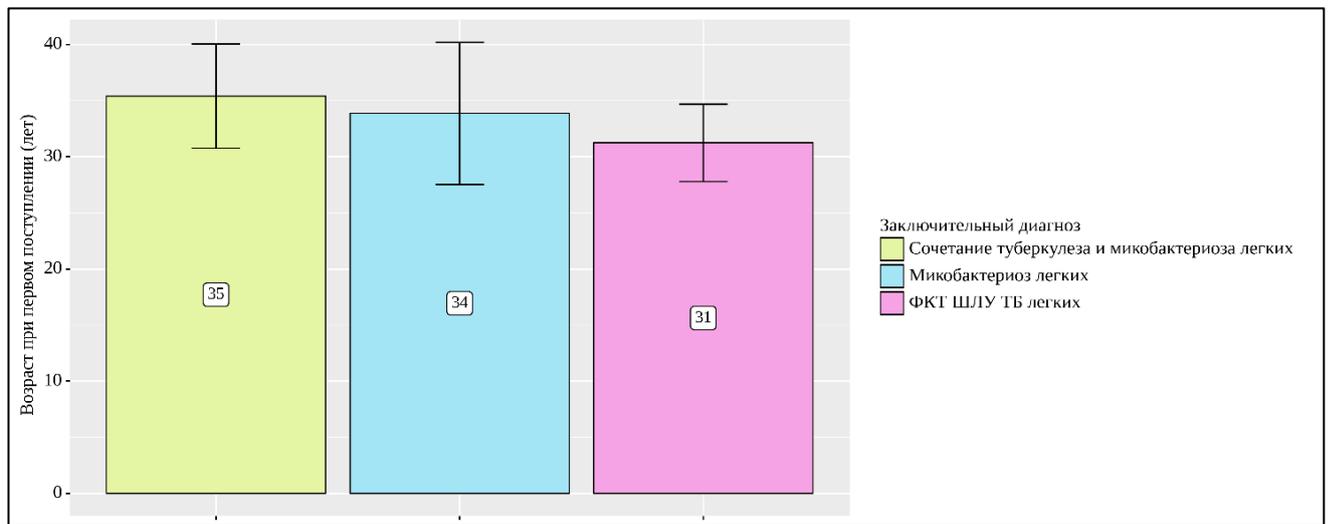


Рисунок 7 - Анализ возраста при первом поступлении в сравниваемых группах

Был проведен анализ половой принадлежности в различных группах (Таблица 10, Рисунок 8).

Таблица 10 – Распределение пациентов по полу в сравниваемых группах

Показатель	Категории	Заключительный диагноз			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Пол	Женщины	10 (50,0%)	14 (60,9%)	13 (32,5%)	0,079
	Мужчины	10 (50,0%)	9 (39,1%)	27 (67,5%)	

При сопоставлении половой принадлежности выявлено большая доля женщин в 1 и 2 группах по сравнению с 3, различия между ними не были статистически значимы ($p=0,079$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

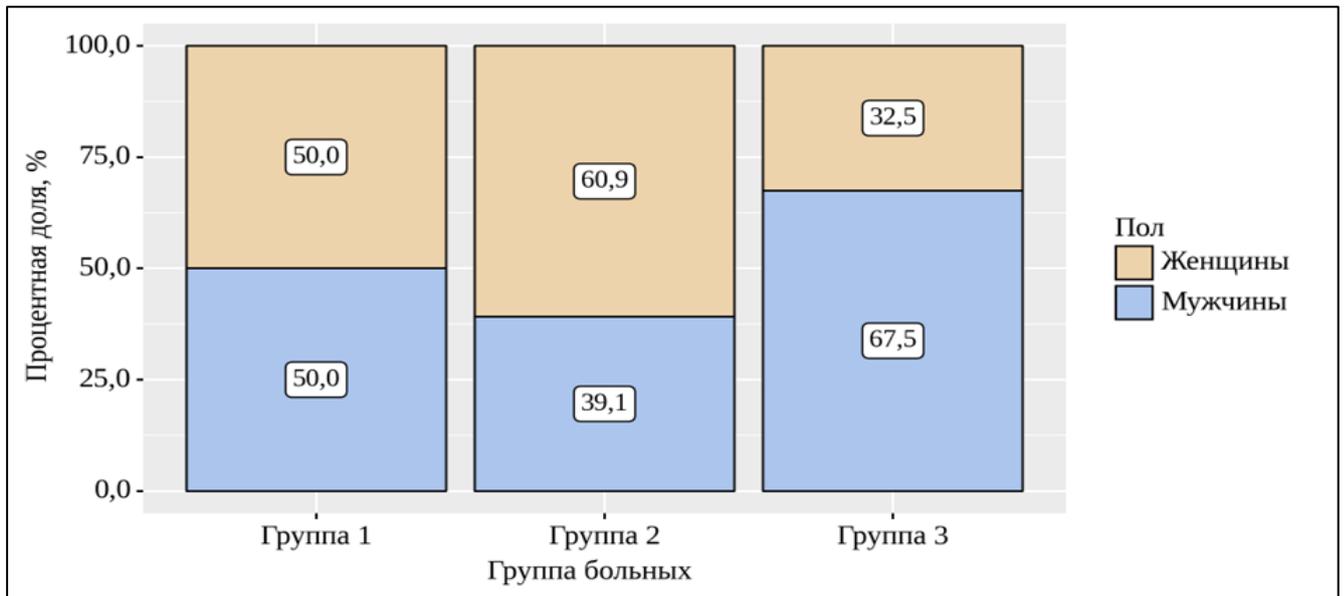


Рисунок 8 – Распределение пациентов по полу в сравниваемых группах

Таблица 11 - Характеристика бактериовыделения перед операцией

Характеристика бактериовыделения и лекарственной устойчивости	Количество пациентов		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
МБТ (+) и НТМБ(-)	-	4 (17,4%)	39 (97,5%)
МБТ (+) и НТМБ (+)	-	11 (47,8%)	-
МБТ (-) и НТМБ (-)	10 (50,0%)	6 (26,1%)	1 (2,5%)
НТМБ (+) и МБТ (-)	10 (50,0%)	2 (8,7%)	-
Неизвестные данные о чувствительности микобактерий до операции	14 (70%)	9 (39,1%)	2 (5%)
Данные о чувствительности микобактерий на момент операции известны	6 (30%)	14 (60,9%)	38 (95%)

Как видно в Таблице 11, до операции бактериовыделение отмечалось у 69 (83,13%) пациентов. Перед операцией у 12 пациентов были выделены НТМБ, 10 из них попали в группу 1 и 2 в группу 2 после уточнения диагноза после операции. У 11 пациентов отмечалось одновременное выделение НТМБ и МБТ

до операции, они попали в группу 2. У 17 пациентов не определялось бактериовыделение до операции. Из этих 17 пациентов, после операции один вошел в группу 3, 10 в группу 1 и 6 в группу 2. Из 43 пациентов имеющих МБТ+ до операции 39 вошло в группу 3 и 4 группу 2 после операции.

Нами проведен анализ эффективности различных микробиологических методик до операции в зависимости от заключительного диагноза (Таблица 12, Рисунок 9, Рисунок 10, Рисунок 11, Рисунок 12, Рисунок 13).

Таблица 12 – Данные микробиологии до операции в зависимости от группы больных

Показатели	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Люминесцентная микроскопия мокроты до операции	КУМ -	13 (65,0)	8 (34,8)	1 (2,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2=0,048 pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3<0,001
	КУМ +	7 (35,0)	15 (65,2)	39 (97,5)	
Посев мокроты до операции	Отсутствие роста КОЕ	12 (60,0)	7 (30,4)	2 (5,0)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,011
	Рост КОЕ	8 (40,0)	16 (69,6)	38 (95,0)	
Молекулярная диагностика до операции	Отсутствие ДНК МБТ/НТМБ	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	0,022*
	Наличие ДНК МБТ/НТМБ	3 (15,0)	2 (8,7)	1 (2,5)	
	Не выполнялось	17 (85,0)	18 (78,3)	39 (97,5)	
МБТ в мокроте до операции	Отсутствие МБТ	20 (100,0)	7 (30,4)	1 (2,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2<0,001 pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,001
	Наличие МБТ	0 (0,0)	16 (69,6)	39 (97,5)	
НТМБ в мокроте до операции	Отсутствие НТМБ	10 (50,0)	10 (43,5)	40 (100,0)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3<0,001
	Наличие НТМБ	10 (50,0)	13 (56,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Согласно Таблице 12 при оценке люминесцентной микроскопии мокроты, посева мокроты до операции, молекулярной диагностики до операции, МБТ в мокроте до операции в зависимости от группы больных, нами установлены

статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,022$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). (Рисунки 9 - 13)

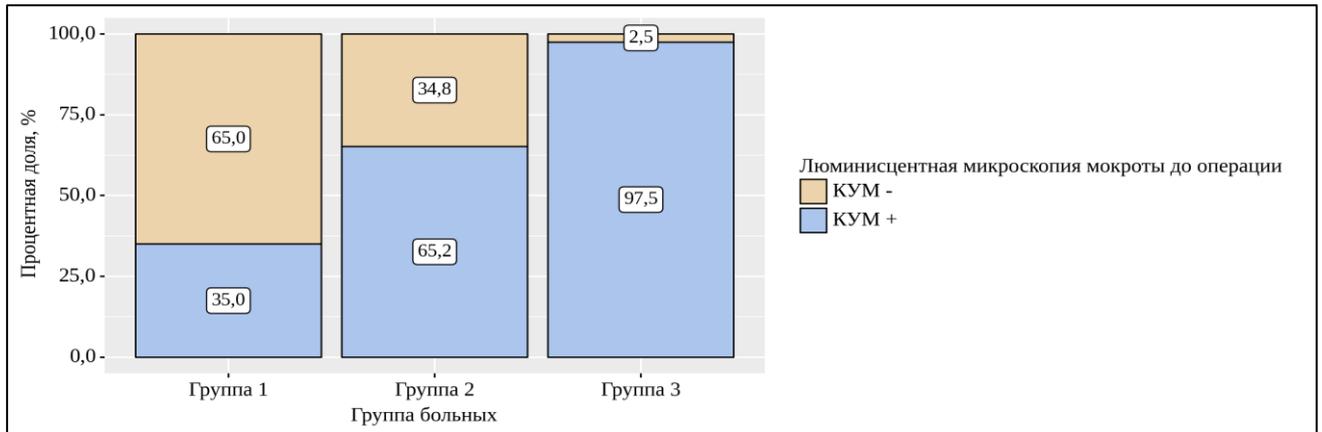


Рисунок 9 - Результаты люминесцентной микроскопии мокроты до операции в зависимости от группы оперированных больных

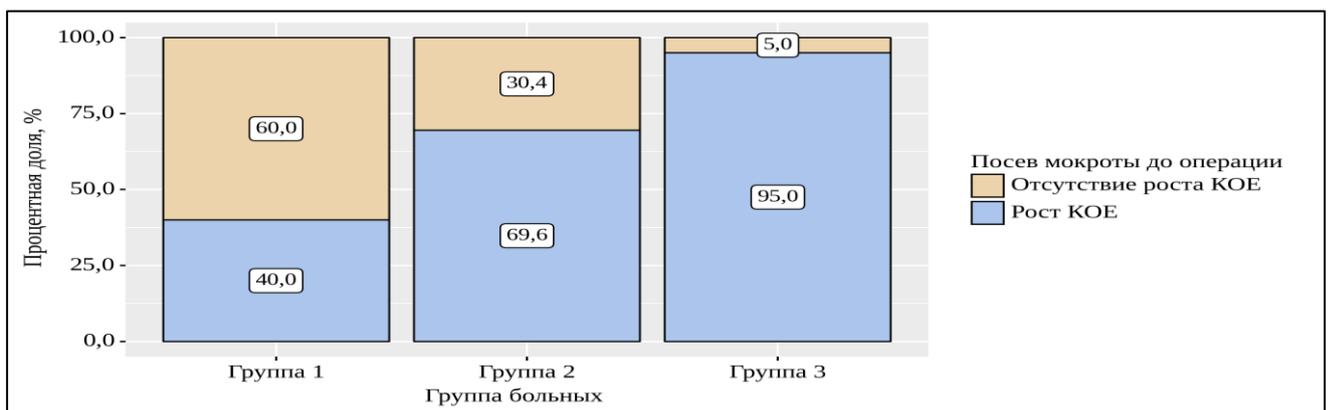


Рисунок 10 - Результаты посева мокроты до операции в зависимости от группы оперированных больных

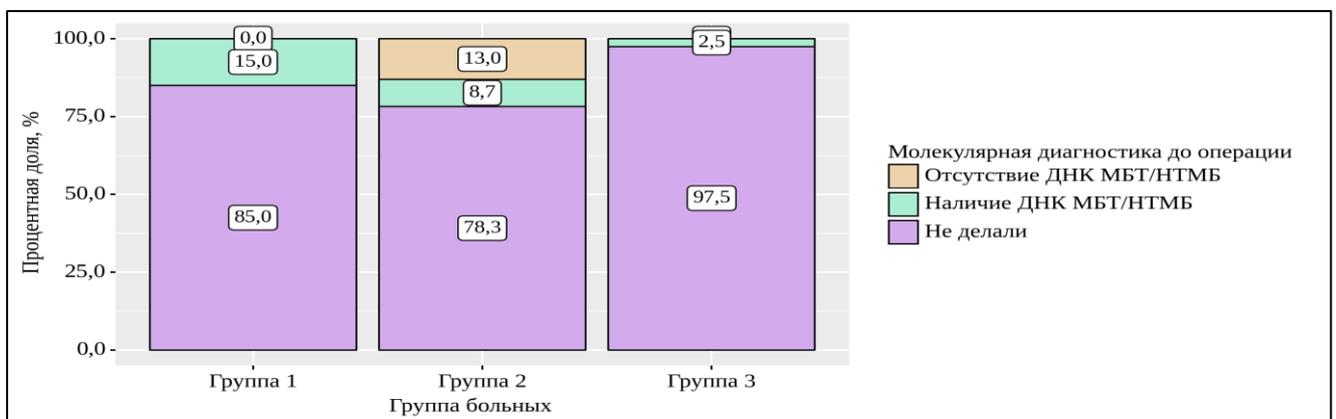


Рисунок 11 – Результаты молекулярной диагностики мокроты до операции в зависимости от группы оперированных больных

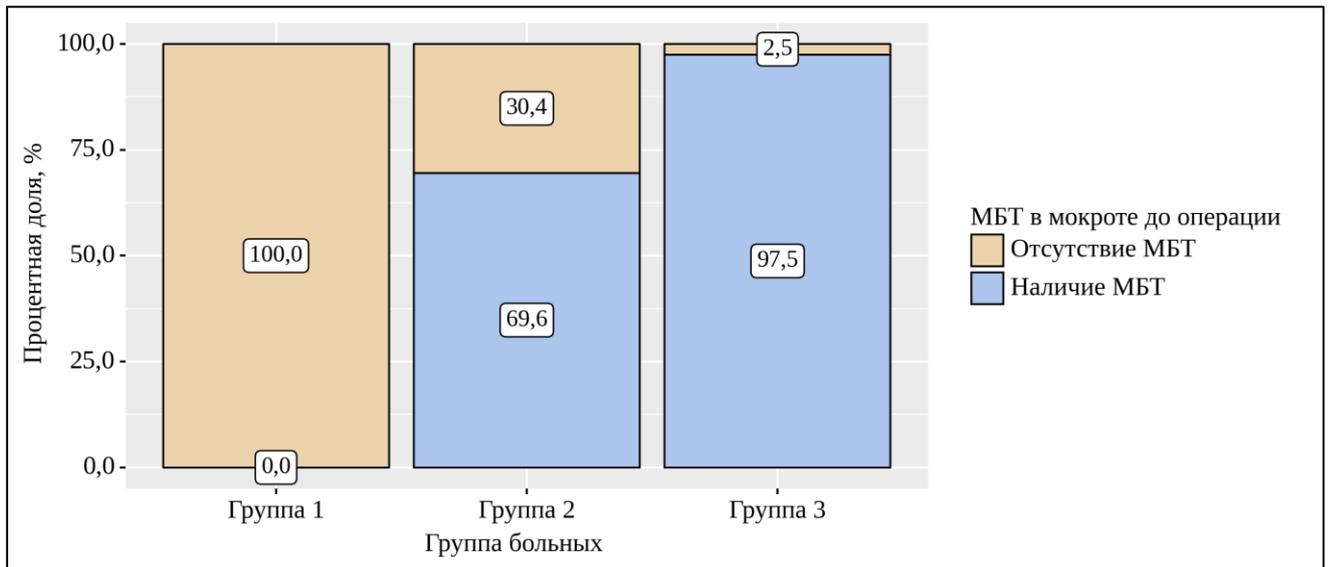


Рисунок 12 - МБТ в мокроте до операции в зависимости от группы оперированных больных

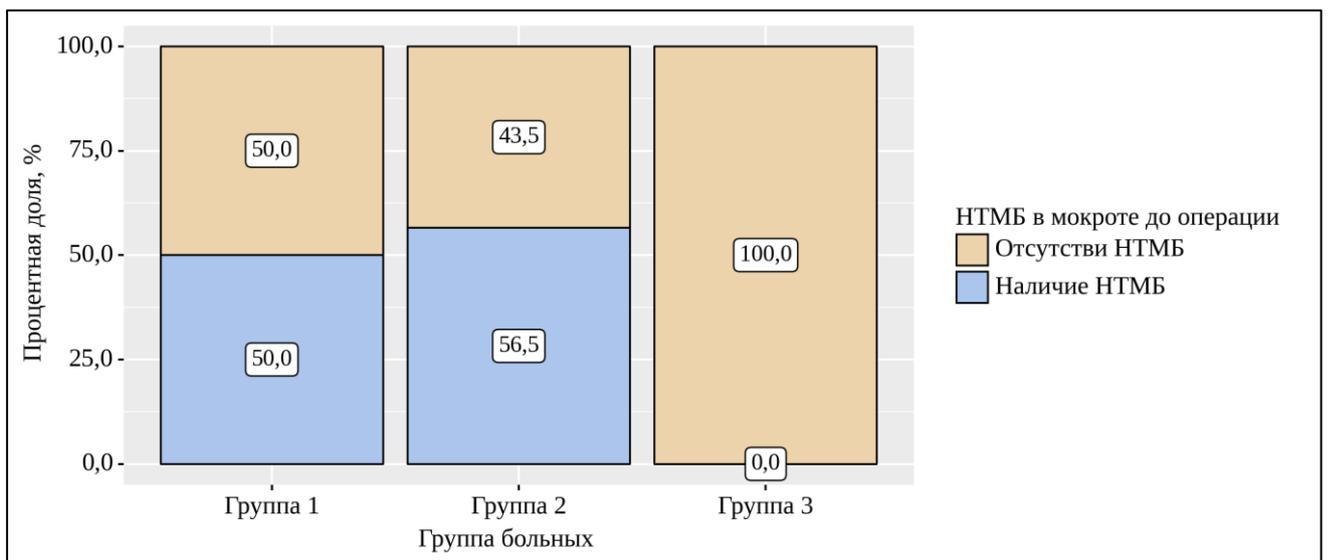


Рисунок 13 - НТМБ в мокроте до операции в зависимости от группы оперированных больных

Исходя из Таблицы 13 (Рисунки 14 – 18), при сравнении наличия МБТ, НТМБ в послеоперационном материале в зависимости от заключительного диагноза, а также при сопоставлении результатов люминесцентной микроскопии операционного материала, посева из послеоперационного материала, молекулярной диагностики операционного материала в зависимости от заключительного диагноза, различия между ними не были статистически

значимы ($p=0,227$, $p=0,492$, $p=0,138$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 13 - Микробиологии после операции в анализируемых группах

Показатели	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Люминесцентная микроскопия операционного материала	КУМ-	5 (25,0%)	6 (26,1%)	3 (7,5%)	0,227
	КУМ+	15 (75,0%)	16 (69,6%)	35 (87,5%)	
	Не выполнялось	0	1 (4,3%)	2 (5,0%)	
Посев из послеоперационного материала	Отсутствие роста КОЕ	6 (30,0%)	6 (26,1%)	6 (15,0%)	0,492
	Наличие роста КОЕ	14 (70,0%)	16 (69,6%)	31 (77,5%)	
	Не выполнялось	0	1 (4,3%)	3 (7,5%)	
Молекулярная диагностика операционного материала	Отсутствие ДНК МБТ/НТМБ	1 (5,0%)	2 (8,7%)	0	0,138
	ДНК МБТ/НТМБ	8 (40,0%)	9 (39,1%)	9 (22,5%)	
	Не выполнялась	11 (55,0%)	12 (52,2%)	31 (77,5%)	
МБТ в послеоперационном материале	Отсутствие МБТ	20 (100%)	4 (17,4%)	1 (2,6%)	$< 0,001^*$ $R_{\text{Группа 1 - Группа 2}} < 0,001$ $R_{\text{Группа 1 - Группа 3}} < 0,001$ $R_{\text{Группа 2 - Группа 3}} = 0,038$
	Наличие МБТ	0	19 (82,6%)	38 (97,4%)	
НТМБ в послеоперационном материале	Отсутствие НТМБ	0	1 (4,3%)	39 (100%)	$< 0,001^*$ $R_{\text{Группа 1 - Группа 3}} < 0,001$ $R_{\text{Группа 2 - Группа 3}} < 0,001$
	Наличие НТМБ	20 (100%)	22 (95,7%)	0	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

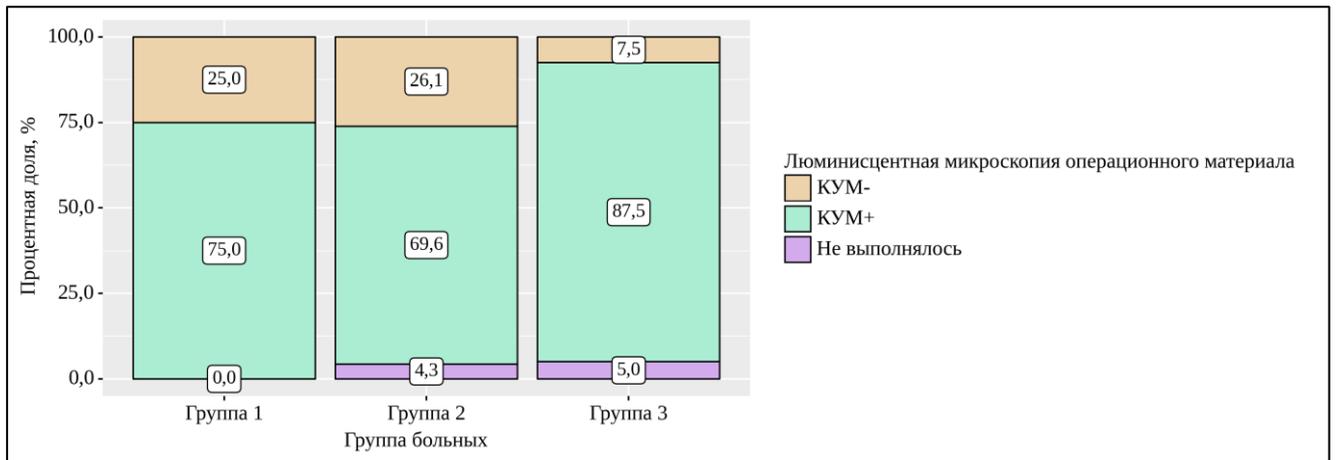


Рисунок 14 - Результаты люминесцентной микроскопии операционного материала в зависимости от группы больных

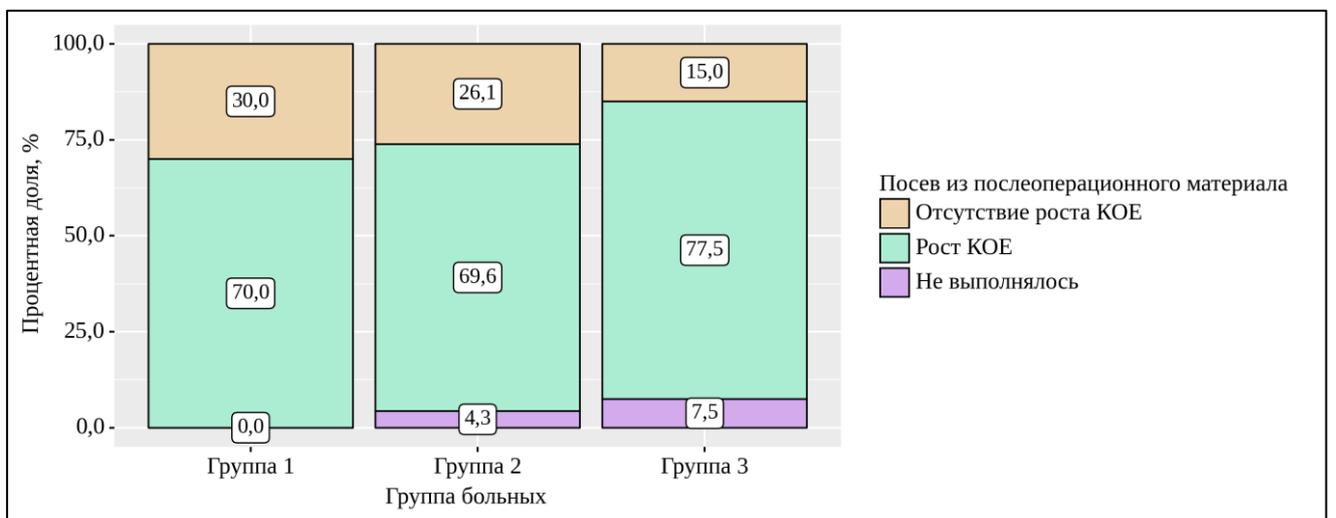


Рисунок 15 - Результаты посева из послеоперационного материала в зависимости от группы больных

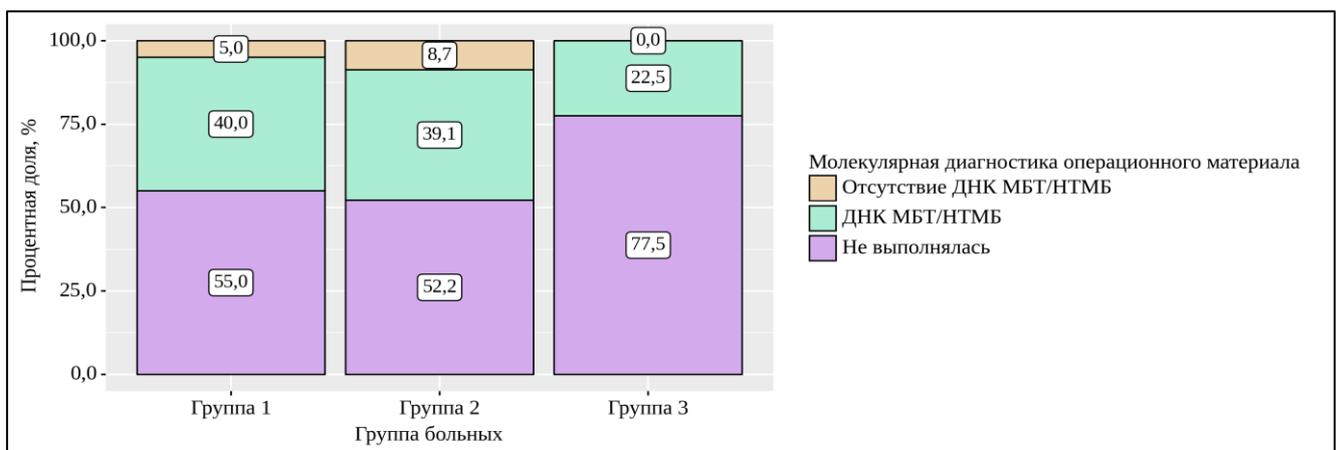


Рисунок 16 - Результаты молекулярной диагностики операционного материала в зависимости от группы больных

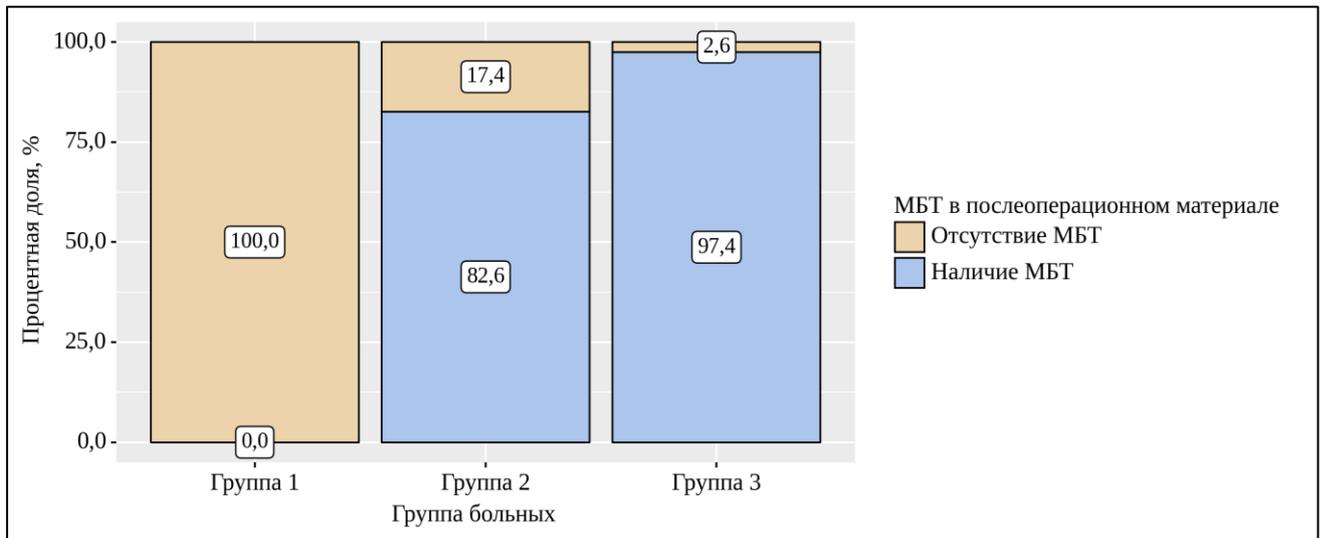


Рисунок 17 - МБТ в послеоперационном материале в зависимости от группы больных

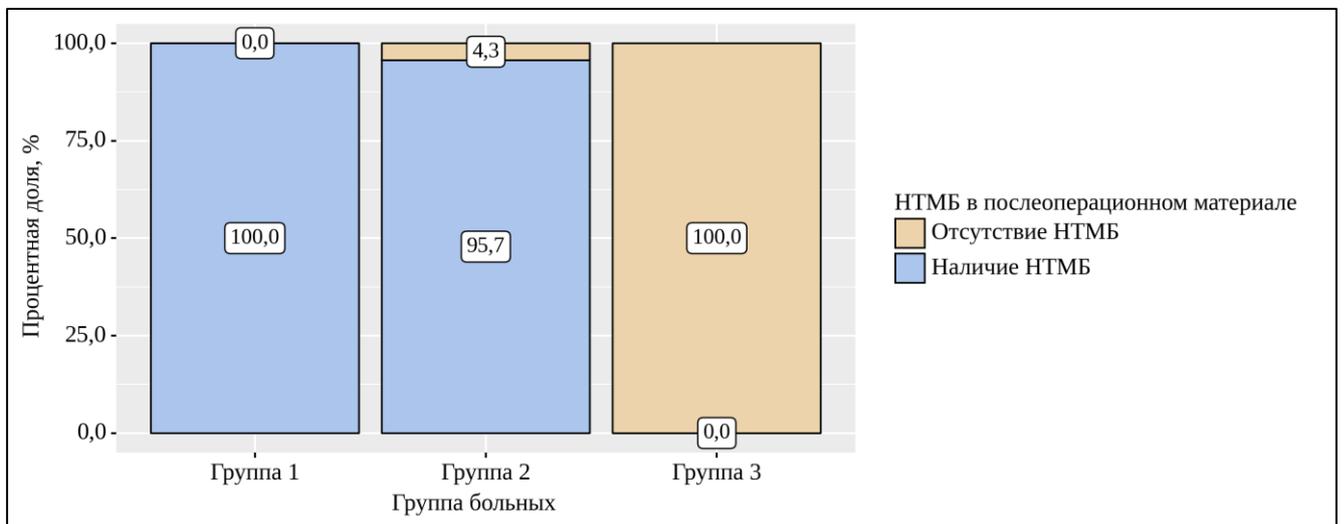


Рисунок 18 - НТМБ в послеоперационном материале в зависимости от группы больных

Нами был выполнен анализ микробиологии при выписке в зависимости от заключительного диагноза (Таблица 14, Рисунок 19).

Таблица 14 - Микробиология при выписке в анализируемых группах

Показатели	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Люминесцентная микроскопия мокроты при выписке	КУМ-	20 (100%)	23 (100%)	40 (100%)	—
Посев мокроты при выписке	Отсутствие роста КОЕ	20 (100%)	23 (100%)	39 (97,5%)	0,580
	Рост КОЕ	0	0	1 (2,5%)	

При анализе результатов культуральных методов исследования мокроты при выписке в зависимости от заключительного диагноза, различия между ними не были статистически значимы ($p=0,580$) (используемый метод: *Хи-квадрат Пирсона*).

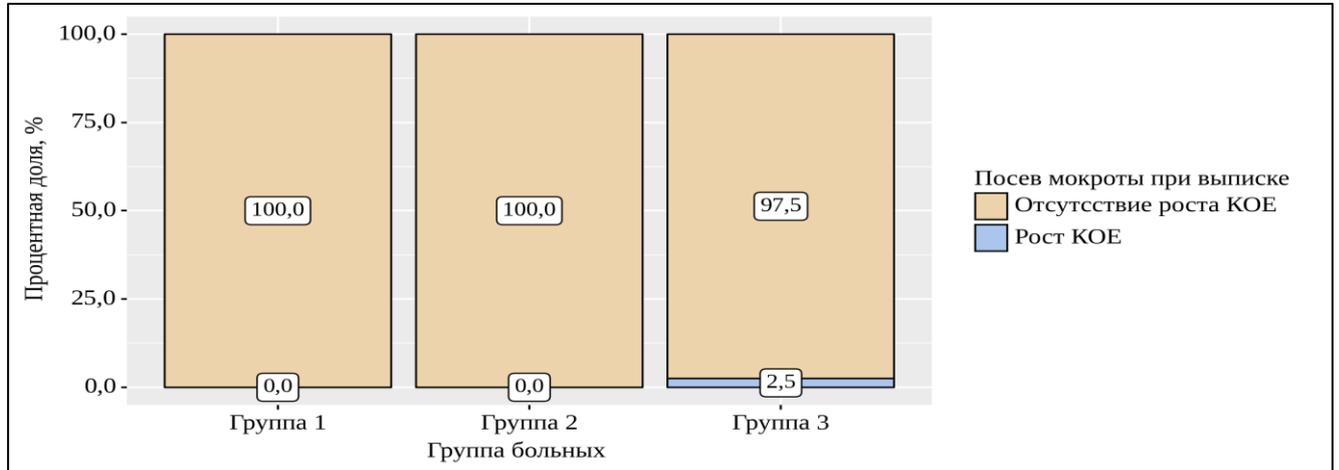


Рисунок 19 - Результаты посева мокроты при выписке в группах больных

За весь период наблюдения ШЛУ удалось установить у 55 пациентов: 40 из Группы 3, 5 из Группы 1 и 10 из Группы 2 (Таблица 15).

Таблица 15 - Обобщенная характеристика лекарственной устойчивости микобактерий при выписке у больных трех групп к противотуберкулезным препаратам

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Полирезистентность	0	1 (4,3%)	0
МЛУ	2 (10,0%)	4 (17,4%)	0
ШЛУ	5 (25,0%)	10 (43,5%)	40 (100,0%)
Лекарственная устойчивость неизвестна	13 (65,0%)	8 (34,8%)	0
Всего больных	20 (100%)	23 (100%)	40 (100%)

Нами был проведен анализ лекарственной устойчивости НТМБ при выписке к антимикробным препаратам в зависимости от заключительного диагноза (Таблица 16).

Таблица 16 - Лекарственная устойчивость НТМБ при выписке в Группы 1 и 2

Показатели	Категории	Заключительный диагноз	
		Группа 1	Группа 2
Устойчивость НТМБ к стрептомицину p<0,001	ЛЧ	3 (15,0%)	5 (21,7%)
	ЛУ	4 (20,0%)	10 (43,5%)
	Не известно	13 (65,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к изониазиду p<0,001	ЛЧ	0	1 (4,3%)
	ЛУ	7 (35,0%)	14 (60,9%)
	Не известно	13(65,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к рифампицину p<0,001	ЛЧ	0 (0)	2 (86,9%)
	ЛУ	7 (35,0%)	13 (56,5%)
	Не известно	13 (65,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к этамбутолу p<0,001	ЛЧ	0	0
	ЛУ	6 (30,0%)	14 (60,9%)
	Не известно	14 (70,0%)	9 (39,1%)
Устойчивость НТМБ к пипразинамиду p=0,089	ЛЧ	0	1 (4,3%)
	ЛУ	1 (5,0%)	3 (13,6%)
	Не известно	19 (95,0%)	19 (82,6%)
Устойчивость НТМБ к фторхинолонам p<0,001	ЛЧ	2 (10,0%)	5 (21,7%)
	ЛУ	5 (25,0%)	10 (43,5%)
	Не известно	13 (65,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к этионамиду p<0,001	ЛЧ	1 (5,0%)	3 (13,0%)
	ЛУ	5 (25,0%)	6 (26,1%)
	Не известно	14 (70,0%)	14 (60,9%)
Устойчивость НТМБ к циклосерину p<0,001	ЛЧ	0	0
	ЛУ	3 (15,0%)	8 (34,8%)
	Не известно	17 (85,0%)	15 (65,2%)
Устойчивость НТМБ к амикацину p<0,001	ЛЧ	4 (20,0%)	7 (30,4%)
	ЛУ	3 (15,0%)	6 (26,1%)
	Не известно	13 (65,0%)	10 (43,5%)
Устойчивость НТМБ к ПАСК p<0,001	ЛЧ	1 (5,0%)	0
	ЛУ	3 (15,0%)	10 (43,5%)
	Не известно	16 (80,0%)	13 (56,5%)
Устойчивость НТМБ к капреомицину p<0,001	ЛЧ	6 (30,0%)	10 (43,5%)
	ЛУ	1 (5,0%)	2 (8,7%)
	Не известно	13 (65,0%)	11 (47,8%)
Устойчивость НТМБ к канамицину p<0,001	ЛЧ	1 (5,0%)	7 (30,4%)
	ЛУ	6 (30,0%)	8 (34,8%)
	Не известно	13 (65,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к линезалиду	ЛЧ	0	1 (4,3%)
	ЛУ	2 (10,0%)	4 (17,4%)
	Не известно	18 (90,0%)	18 (78,2%)
Устойчивость НТМБ к рифабутину p<0,001	ЛЧ	5 (25,0%)	12 (52,2%)
	ЛУ	1 (5,0%)	3 (13,0%)
	Не известно	14 (70,0%)	8 (34,8%)
Устойчивость НТМБ к азитромицину	ЛЧ	2 (10,0%)	2 (8,7%)
	Не известно	18 (90,0%)	21 (91,3%)

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Нами был проведен анализ распределения видов НТМБ в Группе 1 и 2 и послеоперационного бактериологического исследования материала из препарата (Таблица 17, Рисунок 20).

Таблица 17 - Анализ вида НТМБ в анализируемых группах

Показатель	Категории	Заключительный диагноз		p
		Группа 1	Группа 2	
Вид НТМБ	M.abcessus	3 (15,0)	2 (8,7)	0,838
	M.avium	9 (45,0)	12 (52,2)	
	M.chelonae	1 (5,0)	1 (4,3)	
	M.fortuitum	3 (15,0)	2 (8,7)	
	M.kansasii	1 (5,0)	4 (17,4)	
	M.simiae	1 (5,0)	1 (4,3)	
	M.xenopi	2 (10,0)	1 (4,3)	

При сопоставлении вида НТМБ в зависимости от заключительного диагноза различия между ними не были статистически значимы ($p=0,838$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

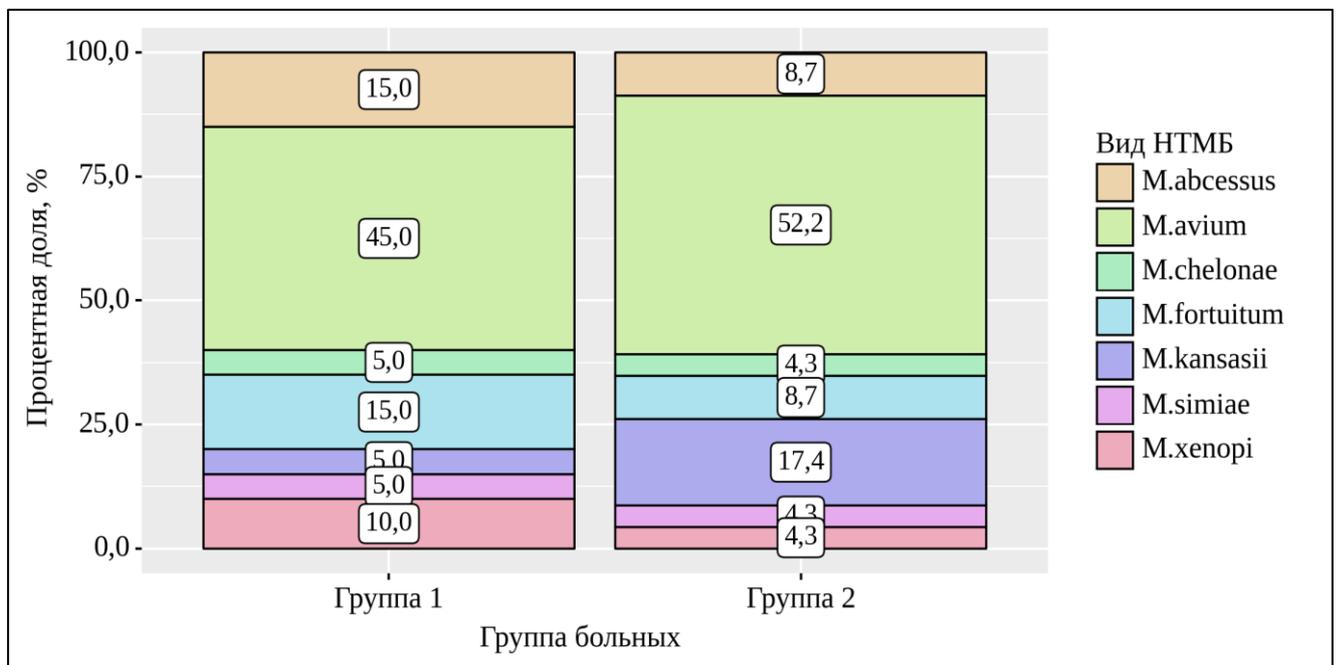


Рисунок 20 – Распространенность видов НТМБ в первой и второй группах

Рентгенологически легочные деструкции определялись до операции у 14 (70%) пациентов 1 группы и всех больных 2 и 3 группы (Таблица 18, Рис 21).

Таблица 18 - Наличие полостей при поступлении по данным КТ или рентгена

Показатель	Категории	Заключительный диагноз			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Полости при поступлении	Отсутствие полостей	6 (30,0%)	0	0	< 0,001* p _{Группа 1 – Группа 2} =0,009 p _{Группа 1 – Группа 3} <0,001
	Наличие полостей	14 (70,0%)	23 (100%)	40 (100%)	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При сопоставлении рентгенологических данных при поступлении: были выявлены существенные различия в наличии деструкций(полостей) между группами 1 и 2, а также 1 и 3 (p<0,001) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

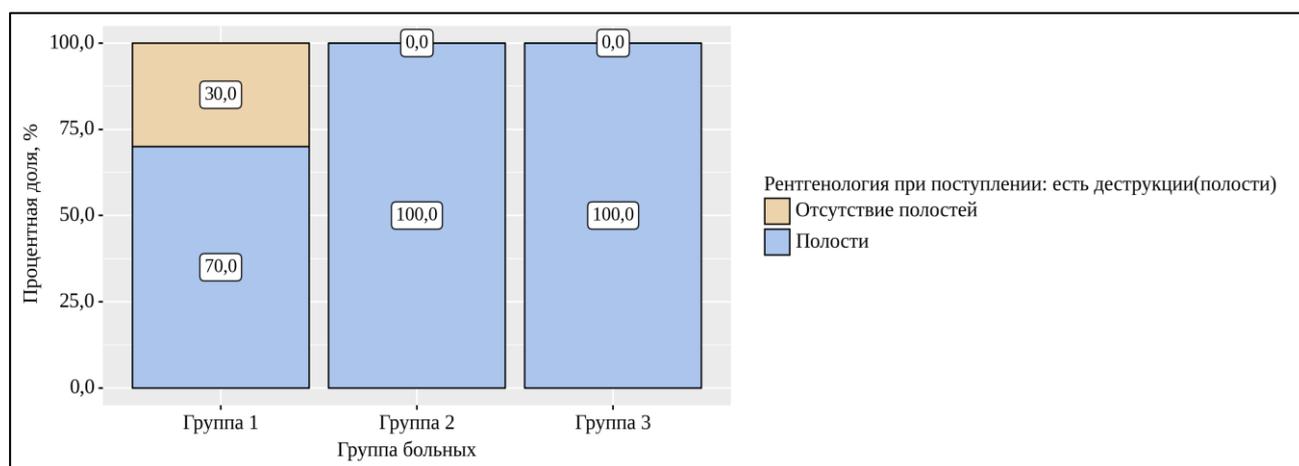


Рисунок 21 - Наличие полостей при поступлении по данным КТ или рентгена

Мы проанализировали количество (одиночные или множественные) деструкций в легочной ткани у больных трех групп (Таблица 19, Рисунок 22).

Таблица 19 – Количество полостей у больных в сравниваемых группах

Показатель	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество полостей	Отсутствие деструкций	6 (30,0%)	0	0	< 0,001* p _{Группа 1 – Группа 2} =0,035 p _{Группа 1 – Группа 3} <0,001
	Одиночные деструкции	8 (40,0%)	14 (60,9%)	10 (25,0%)	
	Множественные деструкции	6 (30,0%)	9 (39,1%)	30 (75,0%)	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Всего легочные деструкции имели 77 (92,8%) пациентов всех трех групп, в том числе одиночные 32 (38,6%) и множественные 45 (54,2%). Односторонние деструкции отмечены в 59 (71,1%) случаях и двусторонние в 18 (21,7%). Частота множественных и двусторонних деструкций была меньше у больных 1 группы, чем у пациентов 2 и 3 групп.

Размер полостей в основном составлял от 2 до 4 см – во всех трех группах пациентов (Таблица 21, Рисунок 23).

Таблица 21 - Размер полостных образований на стороне большего поражения в сравниваемых группах

Показатель	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Макс. Размер полости	Отсутствие полостей	6 (30,0%)	0	0	< 0,001* РГруппа 1 – Группа 3=0,003
	<2см	0	1 (4,3%)	1 (2,5%)	
	2-4см	13 (65,0%)	17 (73,9%)	25 (62,5%)	
	4,1-6см	1 (5,0%)	2 (8,7%)	3 (7,5%)	
	>6см	0	3 (13,0%)	11 (27,5%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сравнения максимального размера полости в зависимости от заключительного диагноза, были выявлены статистически значимые различия между группами по этому показателю ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

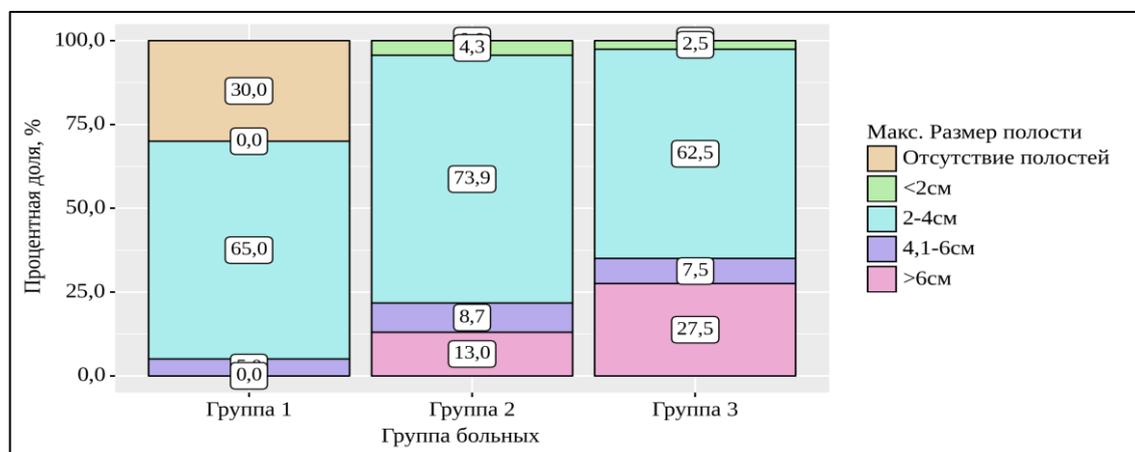


Рисунок 23 - Размер деструкций на стороне большего поражения в сравниваемых группах

Во 2 группе у 22 пациентов деструкции в легком были односторонними, из них у 8 – множественные. У 1 пациента полости распада были множественные с двух сторон. Размер полостей составлял от 2 до 4 см у 17 (73,9%) пациентов, от 4 до 6 у 2 (8,7%) и более 6 см у 3 (13,0%) больных.

В 3 группе были размеры полостей до 2 см описаны у 1 (2,5%) пациента, от 2 до 4 см у 25 (62,5%), от 4 до 6 у 3 (7,5%) и более 6 см у 11 (27,5%) больных.

При статистической обработке не удалось выявить значимых различий в средних размерах деструкций у пациентов сравниваемых групп ($p=0,067$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) (Таблица 22, Рисунок 24).

Таблица 22 - Средний размер основной полости у больных в анализируемых группах

Категории	Размер полости(диаметр) (мм)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа 1	25	21 – 30	14	0,067
Группа 2	29	20 – 35	23	
Группа 3	35	25 – 63	40	

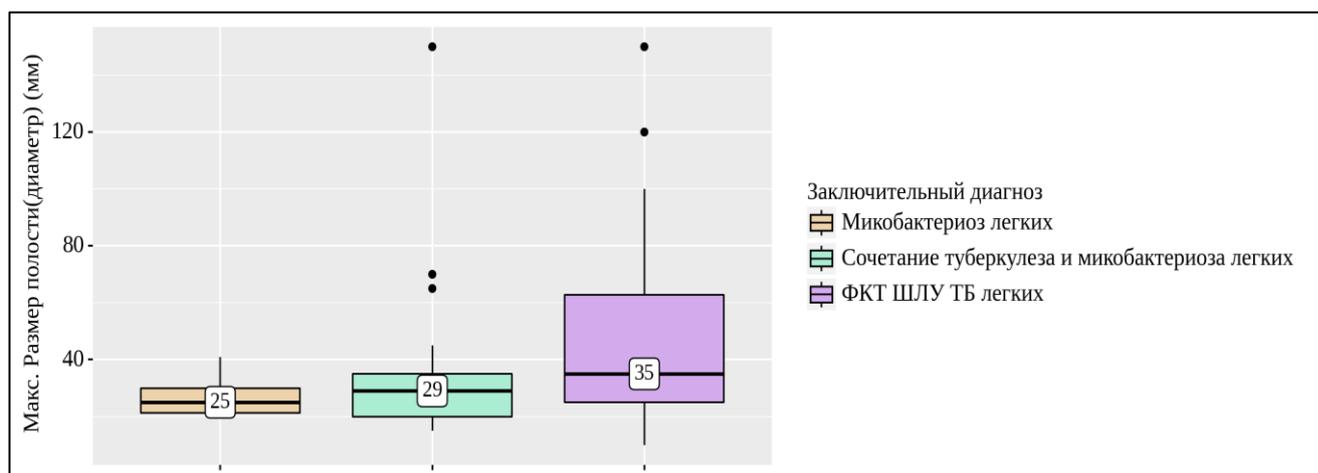


Рисунок 24 - Средний размер основной полости у больных в анализируемых группах

Объем поражения легочной ткани в сегментах, включая очаговое обсеменение, был наибольшим у пациентов 3 группы (Таблица 23).

Таблица 23 - Распространенность патологического процесса в легких, включая очаговую диссеминацию

Объем поражения	Одностороннее поражение			Двустороннее поражение		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
<3 сегментов	10 (50%)	4 (17,4%)	1 (2,5%)	0	0	0
3-4 сегмента	1 (5%)	5 (21,7%)	6 (15,0%)	1 (5%)	1 (4,3%)	1 (2,5)
5-6 сегментов	1 (5%)	3 (13,0%)	5 (12,5%)	0	0	1 (2,5%)
7-8 сегментов	0	3 (13,0%)	1 (2,5%)	0	0	3 (7,5%)
9-10 сегментов	1 (5%)	2 (8,7%)	2 (5,0%)	1 (5%)	0	1 (2,5%)
>10 сегментов	0	0	0	5 (25%)	5 (21,7%)	19 (47,5%)
Всего пациентов:	13 (65%)	17 (73,9%)	15 (37,5%)	7 (35%)	6	25 (62,5%)

Поражение более 10 сегментов легких отмечалось у 19 (47,5%) пациентов 3 группы, 5 человек (25%) первой и 5 (21,74%) второй.

Нами проведен статистический анализ распространения патологического процесса с учетом очагового поражения в трех анализируемых группах больных. (Таблица 24, Рисунок 25)

Таблица 24 - Количество пораженных легочных сегментов в различных группах больных

Показатель	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество пораженных сегментов в сумме	<3 сегментов	10 (50,0%)	4 (17,4%)	1 (2,5%)	0,005* pГруппа 1 – Группа 3=0,002
	3-4 сегмента	2 (10,0%)	6 (26,1%)	7 (17,5%)	
	5-6 сегментов	1 (5,0%)	3 (13,0%)	6 (15,0%)	
	7-8 сегментов	0	3 (13,0%)	4 (10,0%)	
	9-10 сегментов	2 (10,0%)	2 (8,7%)	3 (7,5%)	
	>10 сегментов	5 (25,0%)	5 (21,7%)	19 (47,5%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами установлены статистически значимые различия между количеством пораженных сегментов легких в зависимости от группы больных ($p = 0,005$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

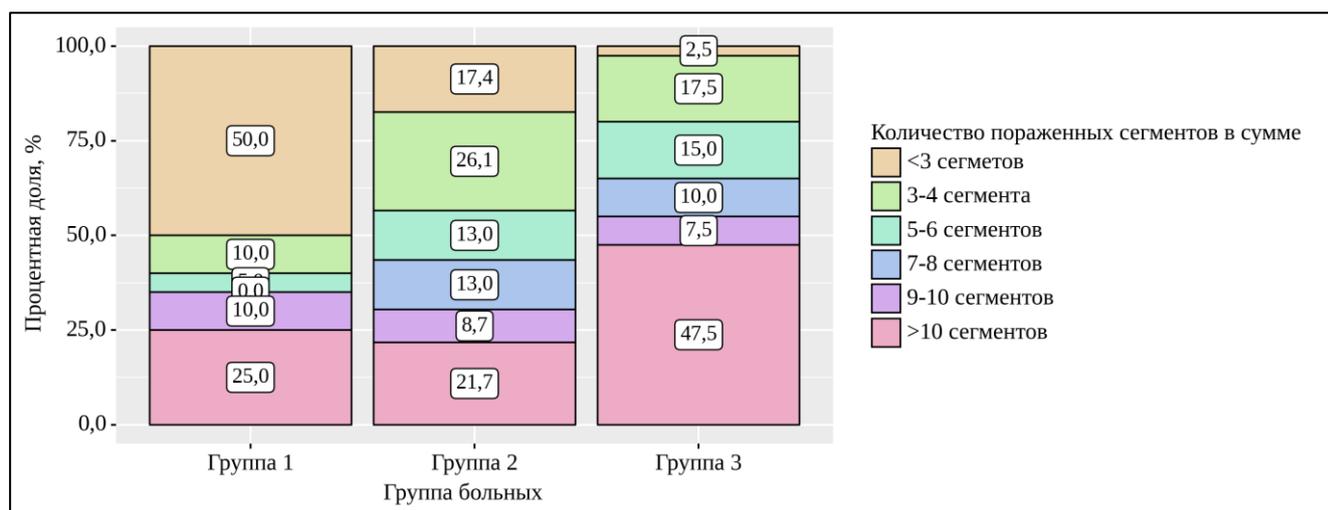


Рисунок 25 - Количество пораженных легочных сегментов в различных группах больных

Мы проанализировали частоту различных вариантов рентгенологической картины в дооперационном периоде у больных анализируемых групп. (Таблица 25, Рисунок 26).

Таблица 25 - Варианты рентгенологической картины при поступлении в анализируемых группах больных

Показатель	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Основной рентгенологический синдром при поступлении	Округлые образования менее 1 см без распада	2 (10,0%)	0	0	< 0,001* РГруппа 1 – Группа 3<0,001
	Округлые образования более 1 см без распада	2 (10,0%)	0	0	
	Округлые образования более 1 см с распадом	5 (25,0%)	3 (13,0%)	0	
	Тонкостенные полости (каверны)	1 (5,0%)	5 (21,7%)	0	
	Толстостенная(ые) полость(и) (каверны)	8 (40,0%)	15 (65,2%)	40 (100,0%)	
	Бронхоэктазы	2 (10,0%)	0	0	

* – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Рентгенологический синдром статистически значимо различался у больных 1 и 3 групп ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

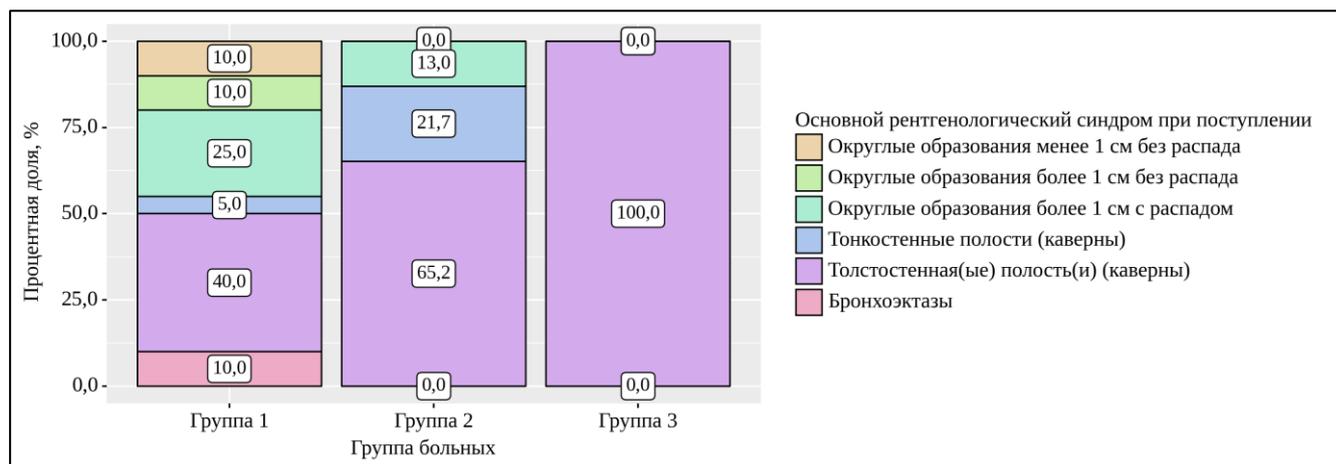


Рисунок 26 - Варианты рентгенологической картины при поступлении в анализируемых группах больных

Антибактериальная терапия с учетом чувствительности микобактерий проводилась всем больным.

Длительность от начала заболевания до операции была различной и составляла от нескольких месяцев до 10 и более лет. В Группе 1 и Группе 2 преобладали пациенты с длительностью заболевания менее года 15 (75%) и 11 (47,82%) соответственно. В группе 3 было 19 (47,5%) пациентов с длительностью заболевания 1-2 года. (Таблица 26, Таблица 27, Рисунок 27).

Таблица 26 - Продолжительность заболевания до операции у больных анализируемых групп

Длительность заболевания	Количество пациентов		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
2-4 месяцев	7 (35%)	2 (8,7%)	0
5-7 месяцев	4 (20%)	3 (13,0%)	0
8-11 месяцев	4 (20%)	6 (26,1%)	0
1-2 года	3 (15%)	9 (39,1%)	19 (47,5%)
3-4 года	1 (5%)	3 (13,0%)	8 (20%)
5-6 лет	1 (5%)	0	3 (7,5%)
7-8 лет	0	0	2 (5%)
9-10 лет	0	0	4 (10%)
Более 10 лет	0	0	4 (10%)
Всего пациентов	20 (100%)	23 (100%)	40 (100%)

Таблица 27 - Средняя длительность заболевания до операции в анализируемых группах

Показатель	Категории	Длительность заболевания до операции (месяцы)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа больных	Группа 1	6	3 – 11	20	< 0,001* pГруппа 3 – Группа 1<0,001
	Группа 2	12	8 – 18	23	
	Группа 3	36	13 – 78	40	pГруппа 3 – Группа 2<0,001

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

В сравниваемых группах выявлены статистически значимые различия в длительности заболевания до операции (p<0,001) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

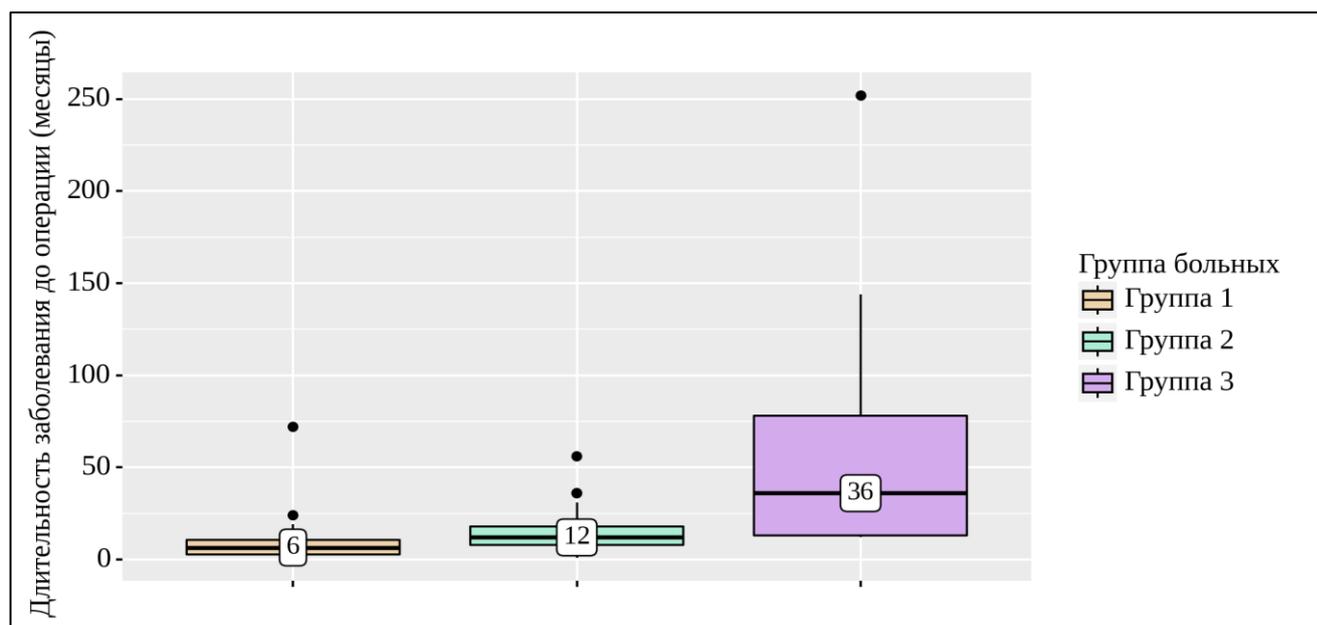


Рисунок 27 - Средняя продолжительность заболевания до операции в анализируемых группах

Сопутствующие заболевания выявлены у 72 больных во всех трех группах. Всего отмечено 180 случаев сопутствующей патологии. (Таблица 28, Рисунок 28) Наиболее часто встречались хронический бронхит и ХОБЛ у 41 пациента. Трудности приема химиопрепаратов в до- и послеоперационном периоде вызывали заболевания ЖКТ у 2 больных Группы 1, 4 пациентов Группы 2 и 12 пациентов Группы 3; патология печени отмечена у 4 больных Группы 1,

7 пациентов Группы 2 и 12 пациентов Группы 3. Заболевания сердца были выявлены у 6 больных Группы 1, 5 пациентов Группы 2 и 14 пациентов Группы 3.

Таблица 28 - Сопутствующие заболевания в сравниваемых группах

Категории	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Хронический бронхит, ХОБЛ	5 (25,0%)	8 (34,8%)	28 (70,0%)	0,001* P _{Группа 1 – Группа 3} =0,003 P _{Группа 2 – Группа 3} =0,013
Патология ССС	6 (30,0%)	5 (21,7%)	14 (35,0%)	0,543
Гепатит, цирроз	4 (20,0%)	7 (30,4%)	12 (30,0%)	0,676
Патология ЖКТ	2 (10,0%)	4 (17,4%)	12 (30,0%)	0,175
Патология почек	0	3 (13,0%)	3 (7,5%)	0,256
Неврологическая патология	0	1 (4,3%)	3 (7,5%)	0,438
Буллезная болезнь	1 (5,0%)	2 (8,7%)	5 (12,5%)	0,640
Сахарный диабет 1 типа	0	0	3 (7,5%)	0,073
Сахарный диабет 2 типа	0	2 (8,7%)	0	
Патология эндокринной системы	1 (5,0%)	2 (8,7%)	4 (10,0%)	0,805
Патология зрения	2 (10,0%)	2 (8,7%)	2 (5,0%)	0,741
Алкоголизм/наркомания	1 (5,0%)	0	3 (7,5%)	0,408
Сифилис	1 (5,0%)	0	2 (5,0%)	0,551
Патология сосудов нижних конечностей	1 (5,0%)	0	1 (2,5%)	0,566
Патология репродуктивной системы	3 (15,0%)	1 (4,3%)	2 (5,0%)	0,304
Иммунодефицит	1 (5,0%)	0	0	0,203
Прочие сопутствующие заболевания	4 (20,0%)	5 (21,7%)	6 (15,0%)	0,773
Всего случаев сопутствующих заболеваний	32	44	104	
Пациентов с сопутствующими заболеваниями	16 (80%)	20 (87%)	36 (90%)	

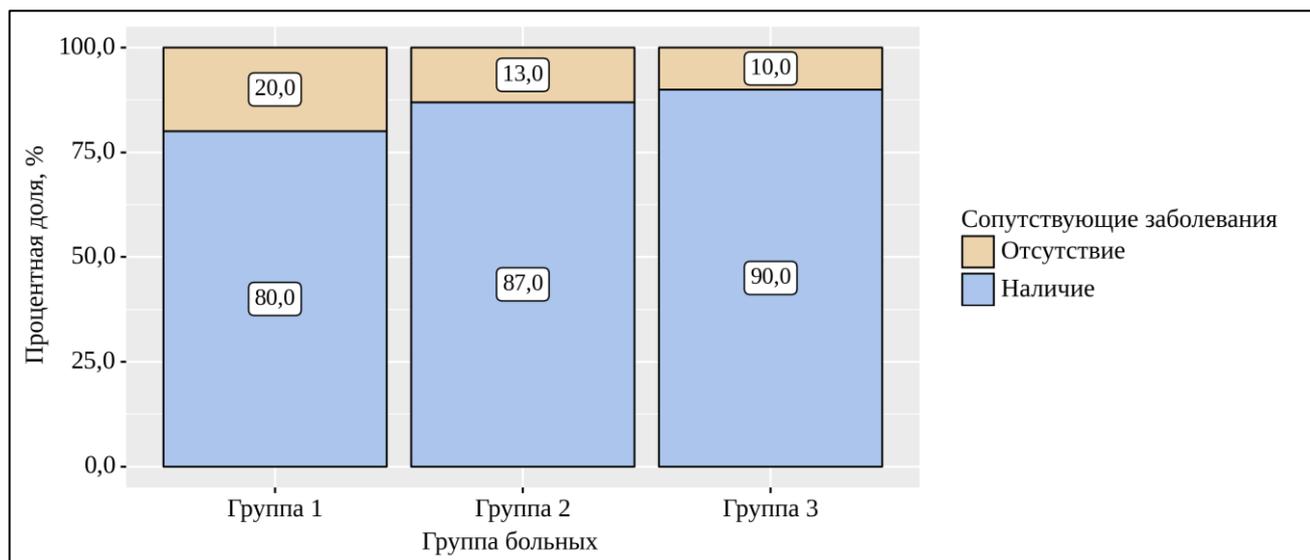


Рисунок 28 - Наличие сопутствующих заболеваний в анализируемых группах

У многих пациентов отмечались осложнения основного легочного процесса (Таблица 29, Рисунок 29, Рисунок 30). Самыми частыми были дыхательная недостаточность у 63 пациентов, специфическое поражение трахеи, гортани или бронхов у 14 и кровохарканье у 10 пациентов.

Таблица 29 – Характеристика и частота встречаемости осложнений легочного процесса

Характер осложнений	Количество осложнений		
	Группа 1, n=20	Группа 2, N=23	Группа 3, n=40
ДН	10 (50%)	21 (91,3%)	32 (80,0%)
Кровохарканье, легочное кровотечение (0,027* $p_{\text{Группа 1 - Группа 3}}=0,019$)	5 (25,0%)	4 (17,4%)	1 (2,5%)
Спонтанный пневмоторакс	1 (5,0%)	0	0
Эмпиема	0 (0,0)	3 (13,0%)	4 (10,0%)
Бронхостеноз	0	3 (13,0%)	5 (12,5%)
Специфическое поражение гортани, трахеи или бронхов ($p=0,069$)	0	5 (21,7%)	9 (22,5%)
Аспергиллез	1 (5,0%)	0	0
Всего пациентов с осложнениями	10 (50%)	21 (91,3%)	35 (87,5%)

Исходя из полученных данных при сопоставлении частоты осложнений в виде кровохарканья и дыхательной недостаточности наблюдались статистически значимые различия в зависимости от диагноза ($p=0,027$, $p=0,005$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). Достоверные различия между группами пациентов не выявлены при анализе других осложнений легочного

процесса ($p=0,266$, $p=0,145$, $p=0,272$, $p=0,203$, $p=0,069$, $p=0,245$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

У одного пациента в Группе 3 с двусторонним поликавернозным ФКТ необходимо отметить наличие туберкулеза позвоночника L3-4 с псоас-абсцессом. На фоне индивидуальной химиотерапии вначале было выполнено этапное хирургическое лечение легочного процесса, затем, после восстановления, пациент был переведен в специализированное отделение для хирургического лечения ТБ позвоночника.

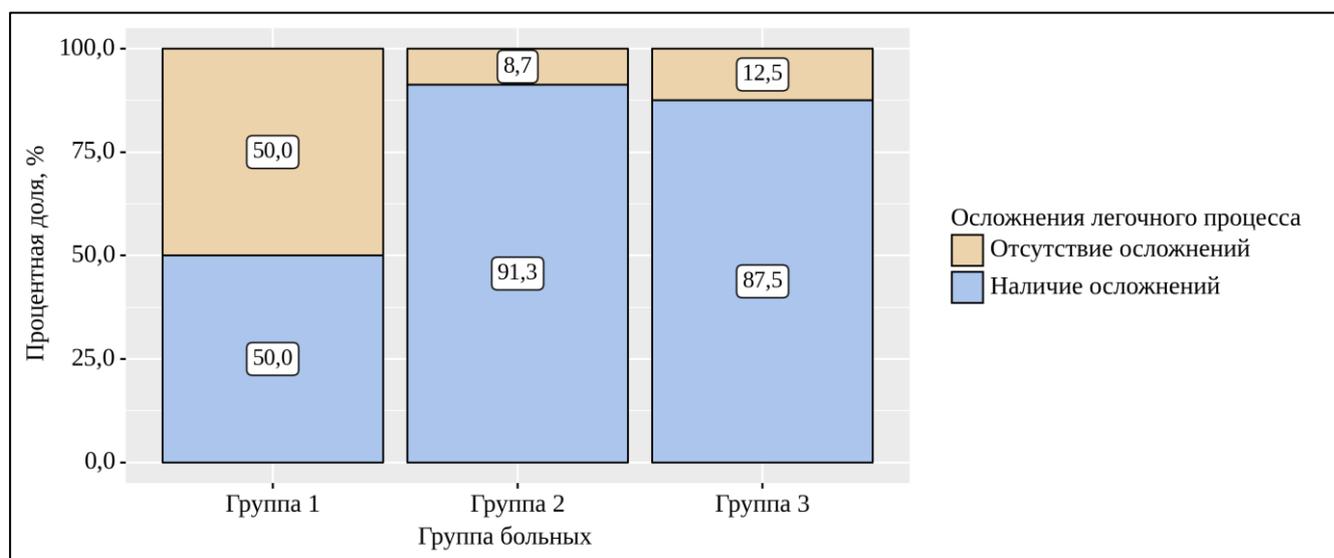


Рисунок 29 – Наличие осложнений легочного процесса в зависимости от группы больных

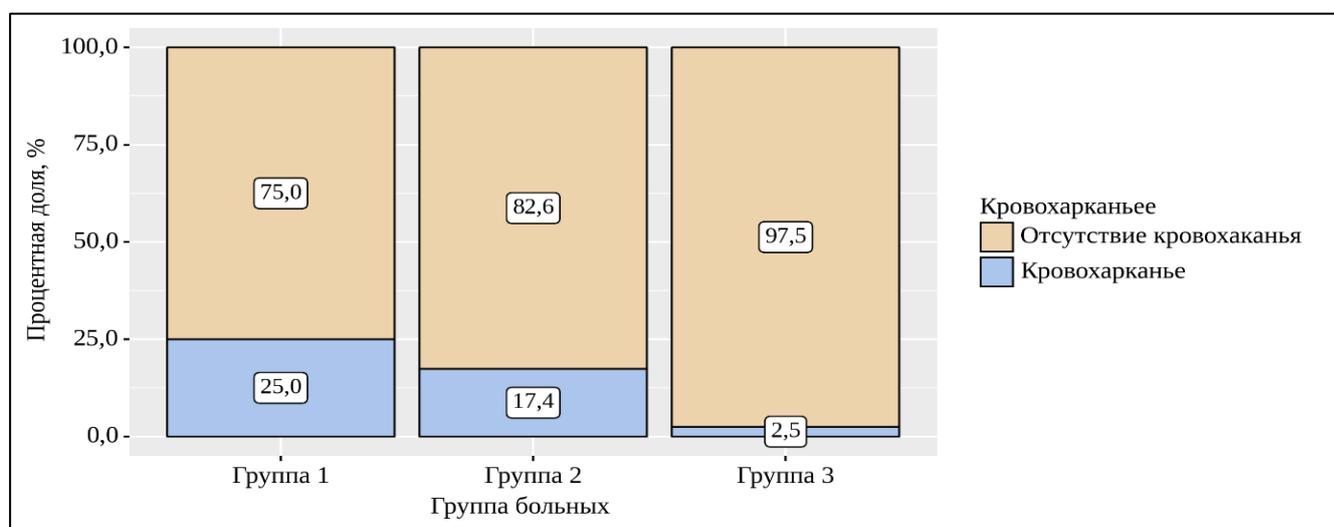


Рисунок 30 – Наличие кровохарканья в зависимости от группы больных

Дыхательная недостаточность отмечалась у большинства больных, причем ДН III была выявлена у 14 (16,9%) пациентов, ДН II – у 25 (30,1%). (Таблица 30, Рисунок 31).

Таблица 30 - Частота развития дыхательной недостаточности в различных группах оперированных

Степень дыхательной недостаточности	Количество пациентов			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Отсутствие дыхательной недостаточности	10 (50,0%)	2 (8,7%)	8 (20,0%)	0,005* p _{Группа 1 – Группа 2} =0,032
Дыхательная недостаточность I степени	5 (25,0%)	9 (39,1%)	10 (25,0%)	
Дыхательная недостаточность II степени	3 (15,0%)	11 (47,8%)	11 (27,5%)	
Дыхательная недостаточность III степени	2 (10,0%)	1 (4,3%)	11 (27,5%)	
ВСЕГО пациентов с ДН	10 (50,0%)	21 (91,3%)	32 (80,0%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

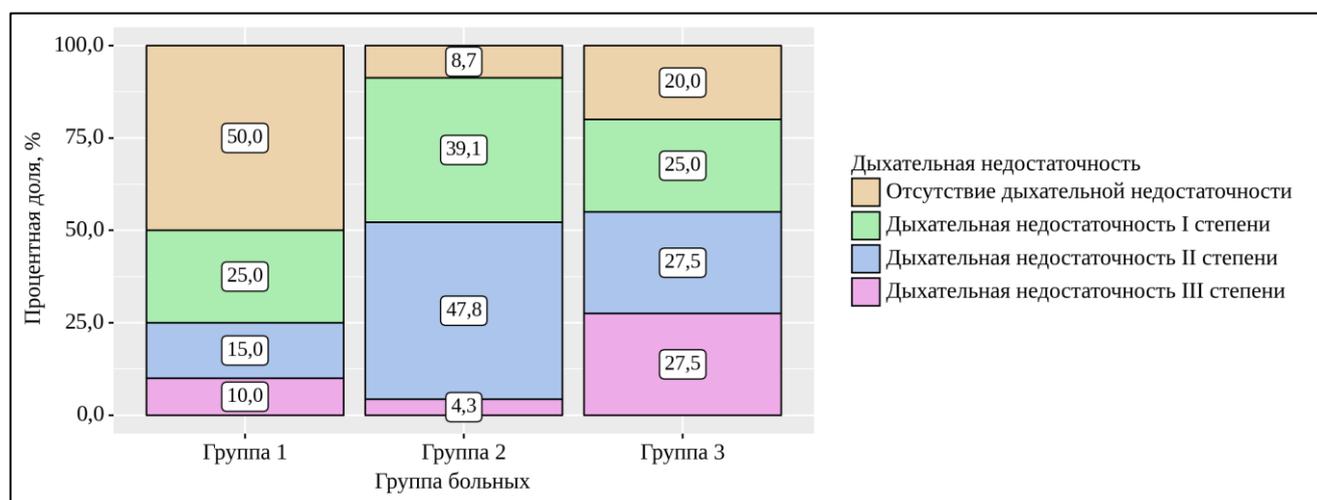


Рисунок 31 - Частота развития дыхательной недостаточности в анализируемых группах

Для оценки тяжести дыхательной недостаточности использовалась американская классификация, основанная на значениях парциального давления кислорода в крови (P_{aO_2} в мм.рт.ст.) и степени насыщения гемоглобина (Hb) кислородом (S_{aO_2} – сатурация в процентах):

- «- норма – $PO_2 > 80$ мм.рт.ст., $SaO_2 > 95\%$;
- I степень ДН - $PO_2 = 60 - 79$ мм.рт.ст., $SaO_2 = 90 - 94\%$;
- II степень ДН - $PO_2 = 40 - 59$ мм.рт.ст., $SaO_2 = 75 - 89\%$;
- III степень ДН - $PO_2 < 40$ мм.рт.ст., $SaO_2 < 75\%$ » [13]

Изменения на ЭКГ имели 53 больных из всех групп (Таблица 31). Чаще всего встречалась такая патология, как нарушение проводимости у 13 (24,52%) пациентов и признаки перегрузки/гипертрофии правых отделов сердца у 39 (73,58%) пациентов.

Таблица 31 -ЭКГ изменения у больных до операции

Показатели	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
ЭКГ изменения у больных до операции	Отсутствие	9 (45,0%)	10 (43,5%)	11 (27,5%)	0,285
	Наличие	11 (55,0%)	13 (56,5%)	29 (72,5%)	
Дистрофические нарушения миокарда	Отсутствие	19 (95,0%)	23 (100,0%)	38 (95,0%)	0,551
	Наличие	1 (5,0%)	0	2 (5,0%)	
Перегрузка или гипертрофия левых отделов сердца	Отсутствие	16 (80,0%)	22 (95,7%)	34 (85,0%)	0,289
	Наличие	4 (20,0%)	1 (4,3%)	6 (15,0%)	
Перегрузка или гипертрофия правых отделов сердца	Отсутствие	15 (75,0%)	11 (47,8%)	18 (45,0%)	0,076
	Наличие	5 (25,0%)	12 (52,2%)	22 (55,0%)	
Нарушения проводимости	Отсутствие	17 (85,0%)	20 (87,0%)	33 (82,5%)	0,892
	Наличие	3 (15,0%)	3 (13,0%)	7 (17,5%)	
Нарушения ритма	Отсутствие	20 (100,0%)	23 (100,0%)	34 (85,0%)	0,031*
	Наличие	0	0	6 (15,0%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сопоставления частоты встречаемости нарушений ритма в зависимости от заключительного диагноза (Рисунок 32) нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,031$) в частоте нарушений ритма у больных 3 группы в сравнении с остальными (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При сопоставлении ЭКГ изменений у больных до операции, не выявлено

статистически достоверных различий во встречаемости перегрузки/гипертрофии левых или правых отделов сердца, дистрофических нарушений миокарда, нарушений проводимости в зависимости от заключительного диагноза, ($p=0,285$, $p=0,551$, $p=0,289$, $p=0,076$, $p=0,892$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

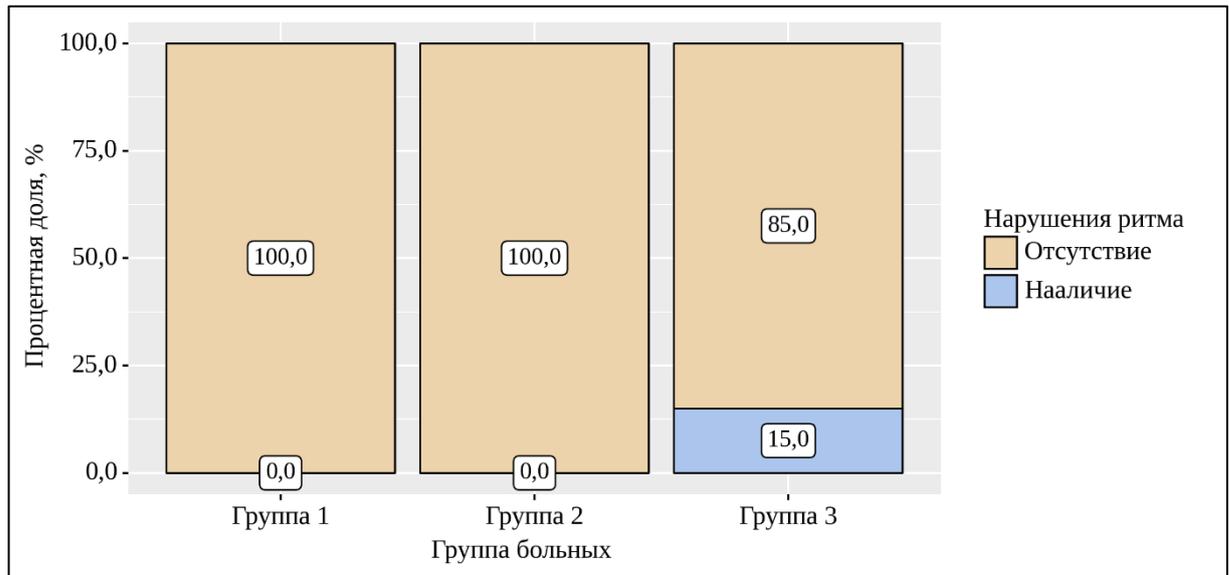


Рисунок 32 – Встречаемость нарушений ритма в зависимости от группы больных

2.1. Методы обследования пациентов

Всем больным, поступившем в УКБ ФП, назначалось детальное обследование. Оно включало в себя клинико-рентгенологические и функциональные методы исследования, состоящие из обязательного диагностического минимума и из специальных методов обследования.

Первым этапом проводился опрос пациента, в ходе которого уточнялись история жизни и болезни, эпидемиологический анамнез. При этом тщательно уточняли данные о наличии вредных привычек, профессиональных вредностей, аллергии, генетических и хронических заболеваний, а также о заболеваниях органов дыхания, перенесенных ранее. При сборе анамнеза болезни уточнены

детали течения специфического инфекционного процесса, длительность и эффективность предшествующей терапии.

Пациентам ежемесячно выполняются общие анализы крови и мочи. При обнаружении отклонений, подозрении на развитие осложнений частота этих исследований увеличивалась, особенно при ухудшении состояния больного или при появлении побочных реакций на химиопрепараты.

Для оценки состояния печени и поджелудочной железы пациентам назначались биохимические анализы крови и проводилось УЗИ. Контроль показателей функций печени, так же как и общий анализ крови, осуществлялся ежемесячно, но, при наличии отклонений, частота исследований могла изменяться. При оценке состояния органов во внимание принимались такие показатели, как АСТ, АЛТ, концентрация общего белка, альбуминов и отдельных фракций глобулинов, общего билирубина и его фракций в плазме крови.

Всем пациентам выполнялось исследование состояния сердечно-сосудистой системы (ССС). Для этого использовались электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (по показаниям). ЭКГ проводилось при поступлении, за сутки до операции и на следующий день после. В дальнейшем, с целью последующего контроля состояния сердечно-сосудистой системы или при наличии показаний, кратность исследования могла увеличиваться. При наличии заболеваний ССС по необходимости использовалась доплер-приставка при эхокардиографическом исследовании с целью уточнения картины заболевания, состояния полостей и клапанов сердца, сократимости отдельных участков миокарда и показателей центральной гемодинамики.

Важным аспектом обследования больных являлись рентгенологические методы. Мы использовали рентгенограммы в прямой и боковой проекциях, прицельные томограммы при поступлении, перед и после операции, и в динамике до выписки. Важным источником информации о характере и распространённости изменений в легких служила компьютерная томография с шагом 1–5 мм.

Для выполнения бронхологических исследований использовался фиброэндоскоп фирмы «Olympus». С его помощью, при необходимости,

проводился осмотр состояния слизистой крупных бронхов до и после операции. В случае выявления патологии, например специфических или неспецифических поражений бронхиального дерева, назначались ингаляционные процедуры в дополнение к основному курсу терапии с последующей контрольной бронхоскопией.

Прибор «ПНЕВМОСКРИН – 2» использовался для оценки вентиляционной функции легких у больных методом регистрации кривой поток-объем форсированного выдоха. Таким образом выполнялась оценка функций внешнего дыхания до и после операции. Перед операцией важную роль в оценке функциональных резервов оперируемого играли такие показатели как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), соотношение этих показателей, известное как тест Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), максимальная скорость выдоха на уровне 75%, 50%, 25% (МСВ75, МСВ50, МСВ25) и пиковая скорость выдоха (ПСВ). Полученные результаты служили для расчета степени вентиляционных нарушений в соответствии с классификацией Нефедова В. Б. (1988 г.). На основании форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) устанавливался уровень рестрикции: от 79% до 60% - нормальной величины - умеренная рестрикция, 59–40% - значительная, от 39% и ниже - резкая рестрикция. Тяжесть бронхиальной обструкции оценивалась в соответствии со значениями максимальной скорости выдоха. Если значения МСВ25 и МСВ75 у женщин составляли 50% от должной величины, а у мужчин – 55%, то этот факт расценивался как нижняя граница нормы. Для показателя МСВ50 нижняя граница нормы составляла 55% от должного у женщин и 60% от должного у мужчин. При анализе средних максимальных скоростей выдоха (МСВ25-75, МСВ75-85) нижняя граница составляет 60% от должной величины у женщин и 50% от должной величины у мужчин. Таким образом, незначительная бронхиальная обструкция характеризовалась уменьшением МСВ до 40% должной величины, умеренно выраженная до 39-20%, резко выраженная бронхиальная обструкция менее 19%. Пройодимость мелких бронхов оценивалась по значениям сдвигов показателей МСВ50 и МСВ25: если МСВ25 было менее 60% от должного, то в независимости

от наличия снижения показателя MCV50, регистрировались умеренные нарушения проходимости периферических бронхов. Помимо вентиляционной функции легких проводилась оценка газов и кислотно-щелочного состояния крови.

Несомненно, огромное значение в диагностике и планировании лечения микобактериоза легких, сочетания микобактериоза и туберкулеза легких, а также ШЛУ туберкулеза играет идентификация микобактерий и определение лекарственной устойчивости. Поэтому, всем больным при поступлении трижды выполнялось исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии (ЛЮМ) с последующим посевом на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена. При выявлении роста КОЕ в дальнейшем определялась лекарственная чувствительность к ПТП методом абсолютных концентраций. А также, в соответствии с Приказом № 109 от 21 марта 2003 г., посев производился и на жидкую среду (Миддлбрук 7Н9 - М7Н9) в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Bactec 960). Также идентификацию до вида и ЛУ проводили молекулярно-генетическими (Xpert MTB/RIF и ПЦР-ТБ биочипов) методами.

Для определения вида и лекарственной чувствительности НТМБ использовался схожий с туберкулезом алгоритм определения вида микобактерий и лекарственной чувствительности. Для некоторых пациентов дополнительно лекарственная чувствительность НТМБ определялась при помощи «Sensititre SloMyc» (медленнорастущие НТМБ) и «Sensititre RapMyc» (быстрорастущие НТМБ) (производитель: TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания). В этом случае устойчивость определяли по минимальным ингибирующим концентрациям, указанным в CLSI [203]. Для медленнорастущих НТМБ применялись антибактериальные препараты в различных концентрациях: «амикацин (AMI) – 1,0-64,0 мкг/мл, доксициклин (DOX) – 0,12-16,0 мкг/мл, изониазид (INH) – 0,25-8,0 мкг/мл, кларитромицин (CLA) – 0,06-64,0 мкг/мл, линезолид (LZD) – 1,0-64,0 мкг/мл, моксифлоксацин (MXF) – 0,12-8,0 мкг/мл, рифабутин (RFB) – 0,25-8,0 мкг/мл, рифампицин (RIF) – 0,12-8,0 мкг/мл, стрептомицин (STR) – 0,5-64,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) –

0,12/2,4 - 8,0/152,0 мкг/мл, ципрофлоксацин (CIP) – 0,12-16,0 мкг/мл, этамбутол (EMB) – 0,5-16,0 мкг/мл, этионамид (ETH) – 0,3-20,0 мкг/мл.» [203]. Диагностика ЛУ быстрорастущих НТМБ происходила, по возможности, с использованием 15 антибактериальных препаратов: «амикацин (AMI) 1,0-64,0; амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2) 2,0-64,0; доксициклин (DOX) 0,12-16,0; имипенем (IMI) 2,0-64,0; кларитромицин (CLA) 0,06-16,0; линезолид (LZD) 1,0-32,0; миноциклин (MIN) 1,0-8,0; моксифлоксацин (MXF) 0,25-8,0; тигециклин (TGC) 0,015-4,0; тобрамицин (TOB) 1,0-16,0; триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) 0,25/4,8-8,0/152,0; цефепим (FEP) 1,0-32,0; цефоксицин (FOX) 4,0-128,0; цефтриаксон (AXO) 4,0-64,0; ципрофлоксацин (CIP) 0,12-4,0» [203].

Материал, полученных в ходе операции (казеозное содержимое каверн и туберкулем, удаленные лимфоузлы), отправлялся на бактериологический анализ. Использовались микроскопия методом ЛЮМ, посев на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, посев Bactec 960, а также молекулярно-генетические методы для определения вида и лекарственно устойчивости микобактерий. В послеоперационном периоде еженедельно выполнялось микробиологическое исследование мокроты.

Также операционный материал отправлялся на гистологическое исследование. Полученный препарат осматривался, фиксировался в 10% растворе формалина, далее выполнялось проведение образцов по спиртам с увеличивающейся концентрацией. В итоге формировался парафиновый блок по стандартной методике, из которого делались срезы толщиной 3-5 микрон. Они окрашивались гематоксилином и эозином или по Ван Гизону для микроскопии (световой микроскоп «OlympusBX41», микрофотографии делались при помощи цифровой фотокамеры «OlympusDP12»).

Статистический анализ использованных данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Так как при анализе проводилось сравнение пациентов трех групп, две из которых были менее

чем по 30 пациентов, то использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистики.

Для категориальных переменных рассчитывались частоты с доверительными границами; сравнение частот проводилось при помощи теста «хи-квадрат» (при попарном сравнении использовался точный вариант теста). Для числовых характеристик рассчитывались величины среднего арифметического, среднеквадратичного (стандартного) отклонения, а также медианы, квартилей, минимальных и максимальных значений. Для сравнения числовых характеристик в группах использовался критерий Краскела–Уоллиса, а также F-критерий Фишера (дисперсионный анализ); ввиду небольшого размера сравниваемых групп результаты сравнения среднего при помощи F-критерия Фишера могут быть не вполне корректными и приведены как ориентировочные.

Анализ выживаемости пациентов после операции проводился по Каплан-Майер; для определения статистической достоверности в выживаемости пациентов при сравнении между группами использовалась регрессия Кокса.

2.2. Резюме

Пациенты всех трех групп имели высокую частоту наличия легочных деструкций (70% в первой, 100% во второй и 100% в третьей группе), осложнений легочного процесса (50%; 73,9%; 60% соответственно), дыхательной недостаточности (50%; 91,3%; 80% соответственно), сопутствующих заболеваний (80%; 87%; 90% соответственно), сохранения бактериовыделения на момент операции (50%; 73,9%; 97,5% соответственно), наличия множественной и широкой лекарственной устойчивости из числа пациентов которым удалось произвести тест на ЛУ (100%; 93,3%; 100%). По среднему возрасту (35 лет; 34 года; 31 год соответственно) и половому составу группы были сравнимы. Средняя длительность заболевания была наибольшей у больных 3 группы, поскольку в нее входили пациенты только ФКТ с ШЛУ (36 мес.), составила 12 месяцев во 2 группе и 6 месяцев в первой за счет наличия ранних диагностических операций у части

пациентов, поскольку установить точный диагноз микобактериоза и сочетания туберкулеза с микобактериозом легких в дооперационный период не всегда представлялось возможным.

В качестве наиболее значимых отличий между группами следует отметить большую частоту легочных геморрагий у пациентов первой (25%) и второй (17,4%) группы по сравнению с третьей (2,5%) группой. Большой распространенностью (количеством легочных деструкций, частотой двустороннего поражения и числом пораженных легочных сегментов) отличалась третья группа, а наименьшим первая. Сочетание микобактериоза с туберкулезом (2 группа) по показателям распространенности и тяжести течения процесса занимало промежуточную позицию, существенно отличаясь от 1 группы в худшую сторону.

Таким образом, все группы по большинству показателей были сравнимы и представляли собой соматически отягощенный контингент больных чаще всего с распространенными и осложненными деструктивными процессами в легких, объединенный высоким уровнем лекарственной устойчивости.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В СОЧЕТАНИИ С МИКОБАКТЕРИОЗОМ ЛЕГКИХ

Мы сравнили клинические проявления и анамнестические данные больных, оперированных нами по поводу микобактериоза, микобактериоза в сочетании с туберкулезом, и больных ФКТ ШЛУ (Таблица 32, Рисунок 33, Рисунок 34, Рисунок 35).

Таблица 32 - Анализ клинических проявлений в зависимости от заключительного диагноза

Показатели	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Слабость	Отсутствие	9 (45,0)	10 (43,5)	1 (2,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
	Наличие	11 (55,0)	13 (56,5)	39 (97,5)	
Кашель	Отсутствие	12 (60,0)	10 (43,5)	12 (30,0)	0,080
	Наличие	8 (40,0)	13 (56,5)	28 (70,0)	
Одышка	Отсутствие	16 (80,0)	17 (73,9)	14 (35,0)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 = 0,003 pГруппа 2 – Группа 3 = 0,006
	Наличие	4 (20,0)	6 (26,1)	26 (65,0)	
Субфебрилитет	Отсутствие	14 (70,0)	16 (69,6)	29 (72,5)	0,963
	Наличие	6 (30,0)	7 (30,4)	11 (27,5)	
Кровохарканье	Отсутствие	15 (75,0)	19 (82,6)	39 (97,5)	0,027* pГруппа 1 – Группа 3 = 0,019
	Наличие	5 (25,0)	4 (17,4)	1 (2,5)	
Боли в области грудной клетки	Отсутствие	19 (95,0)	20 (87,0)	36 (90,0)	0,668
	Наличие	1 (5,0)	3 (13,0)	4 (10,0)	
Острое начало	Отсутствие	19 (95,0)	22 (95,7)	34 (85,0)	0,279
	Наличие	1 (5,0)	1 (4,3)	6 (15,0)	
Плохой аппетит	Отсутствие	15 (75,0)	14 (60,9)	22 (55,0)	0,324
	Наличие	5 (25,0)	9 (39,1)	18 (45,0)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

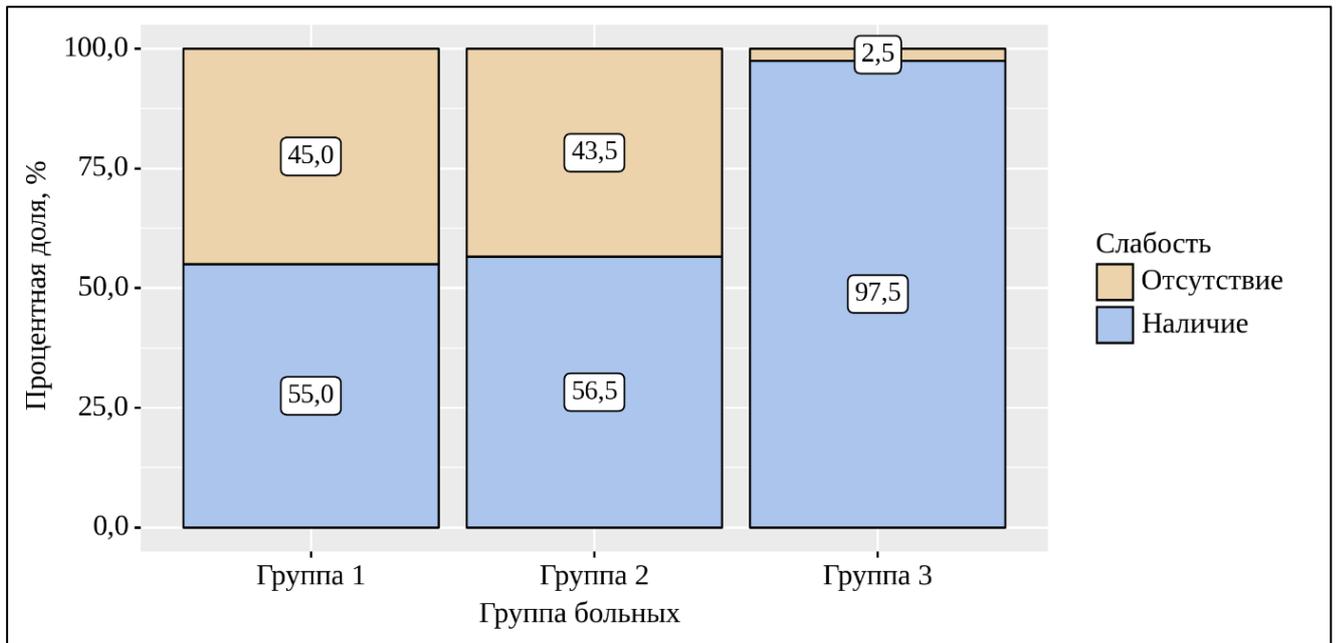


Рисунок 33 – Частота наличия жалобы "Слабость" в зависимости от группы больных

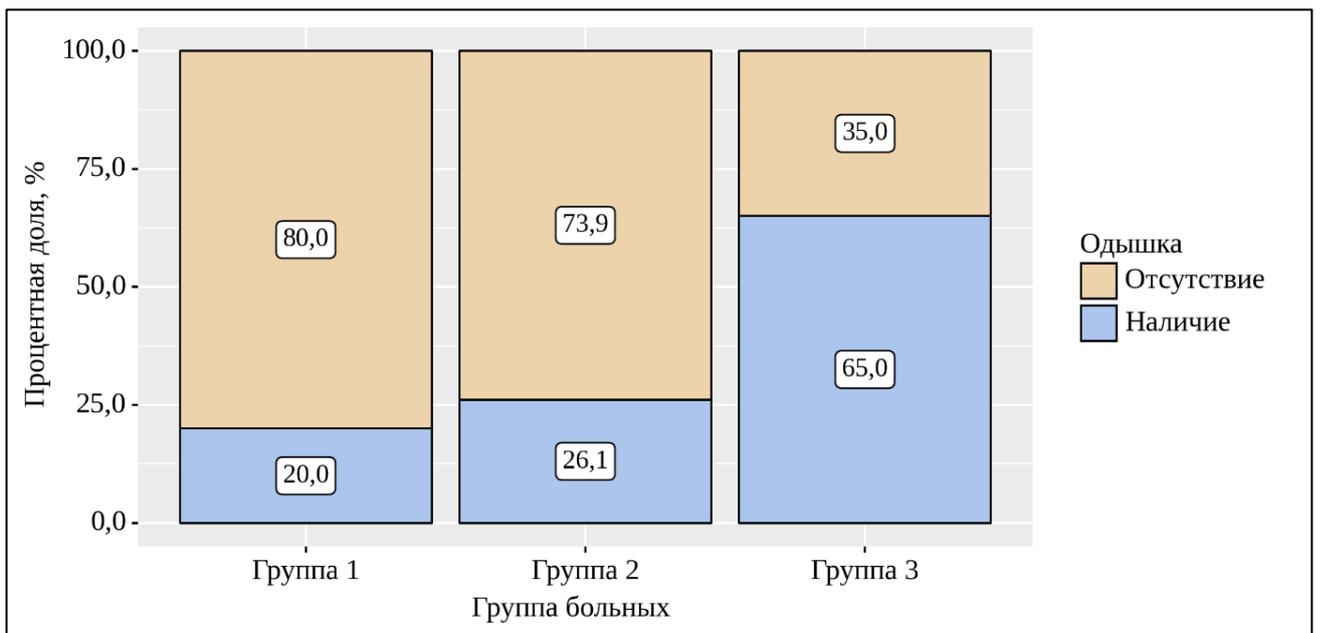


Рисунок 34 – Частота встречаемости одышки в зависимости от группы больных

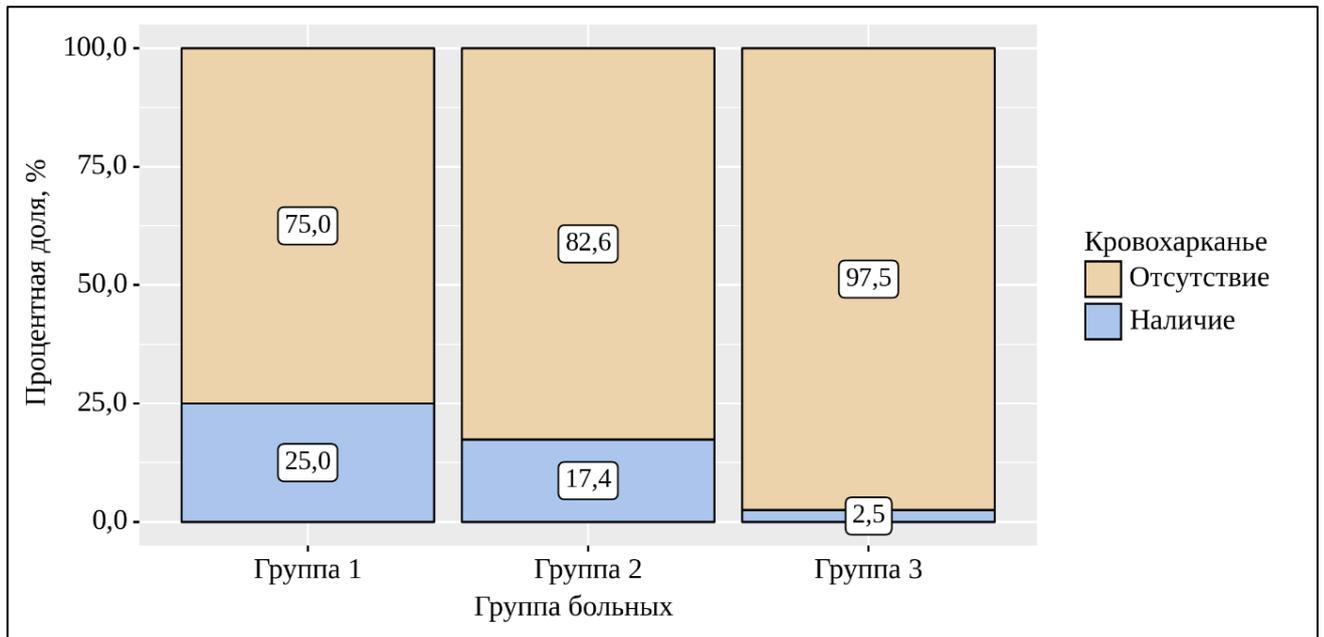


Рисунок 35 – Частота встречаемости кровохарканья в зависимости от группы больных

Исходя из полученных данных при анализе частоты жалоб на слабость, одышку, кровохарканье в зависимости от заключительного диагноза, были выявлены существенные различия между сравниваемыми группами ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,027$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона). Одышка и слабость чаще встречались у пациентов с ФКТ ШЛУ, а кровохарканье у пациентов с микобактериозом легких. При оценке частоты встречаемости кашля, субфебрилитета, болей в области грудной клетки, острого начала, плохого аппетита не удалось установить статистически значимых различий между пациентами с различным диагнозом ($p = 0,080$, $p = 0,963$, $p = 0,668$, $p = 0,279$, $p = 0,324$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

Как видно из Таблицы 33, клинические проявления микобактериоза были менее выраженными, чем фиброзно-кавернозного туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. В 3 группе существенно чаще больных беспокоил кашель, гипертермия, одышка и плохой аппетит. Чаще встречались дефицит массы тела и боли в грудной клетке. Клинические проявления у пациентов с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких занимали промежуточное положение, однако такой симптом как кровохарканье встречался в первой и второй группе

значительно чаще, чем в третьей. Меньшая тяжесть клинической картины во 2 группе по сравнению с 3 была связана, по-видимому, с большей длительностью заболевания и более тяжелой клинической формой туберкулеза (фиброзно-кавернозный у всех больных 3 группы). В целом, каких-то значимых отличий клинической картины между больными 2 и 3 групп не выявлено, за исключением большей склонности к кровохарканию во 2 группе.

Для поиска признаков, полезных при дифференциальной диагностике микобактериальных поражений легких, мы проанализировали частоту встречаемости различных рентгенологических изменений в трех группах пациентов (Таблица 33)

Таблица 33 - Рентгенологическая картина при поступлении

Характеристики рентгенологической картины	Количество случаев			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Односторонние изменения	13 (65,0%)	17 (73,9%)	15 (37,5%)	0,011* pГруппа 2 – Группа3=0,016
Двусторонние изменения	7 (35,0%)	6 (26,1%)	25 (62,5%)	
Ограниченный процесс (объем до 3 сегментов)	10 (50,0%)	4 (17,4%)	1 (2,5%)	0,005* pГруппа 1 – Группа 3=0,002
Распространенный процесс (объем более 3 сегментов)	10 (50,0%)	19 (82,6%)	39 (97,5%)	
Локализация основного поражения в С 1, С2	7 (35,0%)	13 (56,5%)	33 (82,5%)	
Локализация основного поражения в С 6	4 (20,0%)	3 (13,0%)	7 (17,5%)	
Локализация основного поражения в С 3	1 (5,0%)	3 (13,0%)	0	
Локализация основного поражения в С 4, С 5	6 (30,0%)	2 (8,7%)	0	
Локализация основного поражения в С 7- С 10	2 (10,0%)	2 (8,7%)	0	
Изменения по типу матового стекла	1 (5,0%)	1 (4,3%)	0	
Инфильтраты	4 (20,0%)	3 (13,0%)	11 (27,5%)	0,001* pГруппа 1 – Группа 2=0,049 pГруппа 1 – Группа 3= 0,010
Округлые образования менее 1 см (очаги)	10 (50,0%)	15 (65,2%)	40 (100,0%)	

Продолжение Таблицы 33

Тенеобразование более 1 см без распада (туберкулема)	2 (10,0%)	0	0	0,040*
Тенеобразование с распадом более 1 см (туберкулема)	5 (25,0%)	3 (13,0%)	0	0,007* pГруппа 1 – Группа 3= 0,003 pГруппа 2 – Группа 3= 0,039
Тонкостенные полости (каверны)	1 (5,0%)	5 (21,7%)	0	0,005* pГруппа 2 – Группа 3= 0,006
Толстостенные полости (фиброзные каверны)	8 (40,0%)	15 (65,2%)	40 (100,0%)	<0,001* pГруппа 1 – Группа 3< 0,001 pГруппа 2 – Группа 3<0,001
Перициссурит	1 (5,0%)	4 (17,4%)	8 (20,0%)	
Объемное уменьшение доли или всего легкого	4 (20,0%)	13 (56,5%)	40 (100,0%)	
Мультифокальные бронхоэктазы	4 (20,0%)	10 (43,5%)	1 (2,5%)	
Утолщение стенки бронхов	4 (20,0%)	8 (34,8%)	9 (22,5%)	
Увеличение ВГЛУ	5 (25,0%)	8 (34,8%)	16 (40,0%)	
Цирротические изменения (пневмофиброз)	2 (10,0%)	9 (39,1%)	40 (100,0%)	
Утолщение плевральных листков, плевральный экссудат	0	4 (17,4%)	4 (10,0%)	0,069

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рентгенологическая картина при поступлении характеризовалась большим разнообразием (Таблица 33). В группе больных микобактериозом, как и в группе сочетания микобактериоза с туберкулезом, у большинства пациентов процесс в легких был односторонним (65% и 73% соответственно), тогда как в группе больных ФКТ ШЛУ преобладали двусторонние процессы (62%). В половине случаев в 1 группе процесс был ограниченным (до 3 сегментов), тогда как во 2 группе у большинства (82,6%) пациентов наблюдался распространенный процесс, а в 3 группе частота распространенного поражения легких достигала 97,5%.

По локализации основного очага поражения при туберкулезе преобладало поражение задневерхушечных сегментов верхних долей (82,5%), и реже отмечалось поражение шестого сегмента (17,5%). Основной очаг поражения при микобактериозе и сочетании МБ с ТБ часто локализовался в задневерхушечных сегментах (35% и 56,5% соответственно), однако локализация в нетипичных для туберкулеза сегментах при микобактериозе также была не редкой. Так основной очаг поражения в четвертом и пятом сегментах отмечался у 30% больных 1 группы и 8,7% второй. Поражение шестого сегмента в 20% и 13% случаев соответственно, третьего сегмента в 5% и 13% соответственно, базальных сегментов в 10% и 8,7% соответственно.

В 1 группе рентгенологическая картина была наиболее разнообразной. Очаговое обсеменение легких отмечалось у 10 (50%) пациентов, толстостенные полости у 8 (40%) пациентов, тонкостенные полости у 1 (5%) пациента, округлые тени более 1 см в диаметре с распадом у 5 (25%) пациентов, без распада у 2 (10%), мультифокальные бронхоэктазы в сочетании с другими проявлениями у 4 (20%) пациентов, инфильтраты в легком у 4 (20%), участки типа «матового стекла» у 1 (5%), перициссурит у 1 (5%), объемное уменьшение доли или легкого у 4 (20%), утолщение стенки бронхов у 4 (20%), увеличение ВГЛУ у 5 (25%), пневмофиброз у 2 (10%). В отличие от рентгенологической картины у больных микобактериозом, у пациентов с ФКТ ШЛУ во всех случаях отмечено наличие толстостенных полостей, очагового обсеменения, объемного уменьшения доли или легкого, пневмосклероза. Чаще, чем при микобактериозе отмечались инфильтративные изменения в легочной ткани.

Рентгенологическая картина у больных с сочетанием микобактериальной и туберкулезной инфекции включала ту же гамму изменений, что у больных 1 и 3 групп, однако несмотря на то, что большинство авторов отмечают сходную рентгенкартину туберкулеза и микобактериоза, нахождение бронхоэктазов позволяет заподозрить микобактериальную инфекцию, а наличие обсеменения с выраженным пневмофиброзом чаще встречается при туберкулезе. Так у 14 (32,6%) пациентов 1 и 2 групп определены мультифокальные

бронхоэктазы, тогда как в группе больных ФКТ ШЛУ они найдены только у 1 (2,5%) больного, то есть в 13 раз реже.

В соответствии с Российской клинико-морфо-рентгенологической классификацией туберкулеза мы проанализировали группу больных туберкулезом и группу больных туберкулезом в сочетании с микобактериозом (Таблица 34, Рисунок 36).

Таблица 34 - Клинико-рентген-морфологические формы туберкулеза легких у больных 2 и 3 групп

Категории	Группа больных		p
	Группа 2	Группа 3	
Туберкулема с распадом	3 (13,0%)	0	0,001*
Кавернозный туберкулез	4 (17,4%)	0	
Фиброзно-кавернозный туберкулез	15 (65,2%)	40 (100,0%)	
Цирротический туберкулез (с бронхоэктазами)	1 (4,3%)	0	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

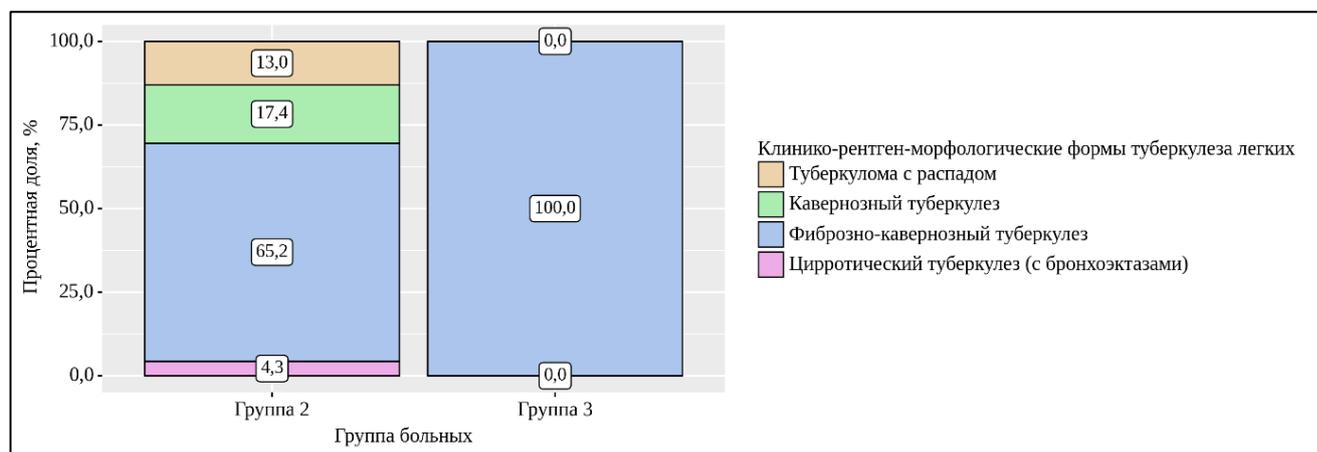


Рисунок 36 – Анализ клинико-рентген-морфологических форм туберкулеза легких в зависимости от группы больных

На сегодня не существует общепринятой клинико-рентгенологической и клинико-морфологической классификации микобактериоза легких. Поскольку многими авторами отмечается схожесть клинико-рентгенологических проявлений

туберкулеза и микобактериоза легких [2, 4, 103, 113, 122, 125, 168, 172, 207, 5, 16–18, 23, 34, 54, 77], мы в своей работе позволили себе использовать собственную классификацию микобактериоза, основанную на рентгенологических синдромах и морфологических изменениях по аналогии с классификацией туберкулеза (Таблица 35).

Таблица 35 - Клинико-рентген-морфологическая характеристика микобактериоза легких

Рентгенологические признаки	Клинико-рентген-морфологическая форма
Инфильтрат с распадом или без	Инфильтративный микобактериоз
Округлые тени менее 1 см в диаметре	Очаговый микобактериоз
Округлые тени более 1 см в диаметре без распада	Микобактериома
Округлые тени более 1 см в диаметре с распадом	Микобактериома с распадом
Тонкостенные полости	Кавернозный микобактериоз
Толстостенные полости	Фиброзно-кавернозный туберкулез
Бронхоэктазы с мелкими очаговыми тенями	Бронхоэктатическая форма микобактериоза

В соответствии с предложенной нами классификацией мы проанализировали группу больных микобактериозом (Таблица 36).

Таблица 36 - Клинико-рентген-морфологические формы микобактериоза легких у больных 1 группы

Клинико-рентген-морфологическая форма	Число больных	%
Очаговый микобактериоз	2	10%
Микобактериома	2	10%
Микобактериома с распадом	3	15%
Кавернозный микобактериоз	1	5%
Фиброзно-кавернозный микобактериоз	8	40%
Бронхоэктатическая форма микобактериоза	4	20%
Всего	20	100%

3.1. Резюме

Клинические проявления в 1 группе (пациенты с микобактериозом легких) были менее выраженными, чем при фиброзно-кавернозном туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью. В 3 группе (пациенты с ШЛУ ФКТ) существенно чаще больных беспокоил кашель, гипертермия, одышка и плохой аппетит. Чаще встречались дефицит массы тела и боли в грудной клетке. Клинические проявления у пациентов 2 группы (с сочетанием микобактериоза и туберкулеза легких) занимали промежуточное положение между 1 и 3 группой, однако такой симптом как кровохарканье встречался в первой и второй группе значительно чаще, чем в третьей.

В 1 и 2 группах у большинства больных процесс в легких был односторонним (65% и 73% соответственно), тогда как в 3 группе преобладали двусторонние процессы (62%). Ограниченный (до 3 сегментов) процесс наблюдался в половине случаев у больных 1 группы, тогда как во 2 группе у большинства (82,6%) пациентов отмечался распространенный легочной процесс, а в 3 группе частота распространенного поражения легких достигала 97,5%.

Основной очаг поражения при туберкулезе локализовался преимущественно в задневерхушечных сегментах верхних долей (82,5%) и реже в шестом сегменте (17,5%). Основной очаг поражения при микобактериозе и сочетании МБ с ТБ также часто находился в задневерхушечных сегментах (35% и 56,5% соответственно), однако и локализация в нетипичных для туберкулеза сегментах была не редкой (в 5 сегменте у 30% больных первой и 8,7% второй группы; в 3 сегменте в 5% и 13% соответственно; в базальных сегментах - 10% и 8,7% соответственно).

Рентгенологическая картина у больных 1 группы была наиболее разнообразной: очаговое обсеменение легких в 50% случаев, толстостенные полости в 40%, тонкостенные полости в 5%, округлые тени более 1 см в диаметре с распадом в 25%, без распада в 10%, мультифокальные бронхоэктазы в 20%, инфильтраты в легком в 20%, участки типа «матового стекла» в 5%, перициссурит в 5%, объемное уменьшение доли или легкого в 20%,

утолщение стенки бронхов в 20%, увеличение ВГЛУ в 25%, пневмофиброз в 10%. У пациентов 3 группы во всех случаях отмечены толстостенные полости, очаговое обсеменение, объемное уменьшение доли или легкого, пневмосклероз, а бронхоэктазы имелись лишь в 2,5% случаев.

У больных с сочетанием микобактериальной и туберкулезной инфекции рентгенологическая картина включала ту же гамму изменений, что у больных 1 и 3 групп, однако несмотря на то, что большинство авторов отмечают сходную рентгенкартину туберкулеза и микобактериоза, нахождение бронхоэктазов позволяет заподозрить микобактериальную инфекцию, а наличие обсеменения с выраженным пневмофиброзом чаще встречается при туберкулезе. Так у 14 (32,6%) пациентов 1 и 2 групп определены мультифокальные бронхоэктазы, тогда как в группе больных туберкулезом они встречаются в 13 раз реже и были найдены только у 1 (2,5%) больного.

Таким образом, в клинической картине сочетания туберкулеза и микобактериоза легких нет патогномоничных клинико-рентгенологических симптомов. Однако наличие торпидного течения, кровохарканья и бронхоэктазов при наличии МБТ в мокроте позволяет заподозрить сочетание ТБ с МБ, что требует углубленного бактериологического исследования. У 12 пациентов (52,2%) второй группы правильный диагноз нам удалось поставить только после операции с учетом данных морфологического и бактериологического исследования удаленного препарата.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАНИЯ И ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У пациентов с установленным до операции диагнозом показания к операции определялись в зависимости от клинико-рентгенологической формы микобактериоза и/или туберкулеза легких в соответствии с отечественной классификацией туберкулеза и предложенной нами выше классификацией микобактериоза легких (Таблица 35).

1. При очаговом или узловом поражении легких неясного характера и отсутствии бактериологической верификации процесса выполнялась диагностическая или лечебно-диагностическая резекция легкого у 4 (20%) больных первой группы и 1 (4,3%) второй.

2. Лечебные операции при туберкулезе с распадом или микобактериоме с распадом выполнялись у 3 больных первой и 3 - второй группы. Показаниями служили несколько ситуаций: подозрение на опухолевой процесс; размер поражения более 2см, а также множественный характер поражений; случай продолжающегося на фоне длительного адекватного лечения бактериовыделения, при наличии ЛУ МБТ и НТМБ; в случае, если произошло обострение и прогрессирование патологического процесса, при условии проводимого лечения и регулярного наблюдения. При данных формах ТБ и МБ обычно выполняются клиновидные резекции легкого, и довольно редко – лобэктомии.

3. При кавернозном микобактериозе и/или туберкулезе легких (каверна образовалась менее 1 года назад и в легком не наблюдаются грубые фиброзные изменения) операции выполнены одному пациенту первой и четырем пациентам второй группы. Оперативные вмешательства выполнялись через 6–12 месяцев, в случаях, когда адекватное лечение оказалось неэффективным. Т. е. за это время не наблюдалось тенденции к закрытию полости(ей) на контрольных рентгенограммах, а также сохранялось бактериовыделение. Дополнительным

фактором, указывающим на необходимость оперативного вмешательства при такой и других рентгенологических картинах, служило наличие ЛУ микобактерий. При кавернозном микобактериозе и/или туберкулезе легких чаще всего выполнялась лобэктомия. Не так часто выполнялись сегментарные или полисегментарные комбинированные резекции легких. При этой форме ТБ и/или МБ крайне редко выполняются пневмонэктомии при наличии поликавернозного процесса. Важным принципом, которому мы следовали при планировании тактики лечения, было назначение отсроченной верхней 3х-4х реберной торакопластики при наличии множественных очагов в оставшихся отделах легкого и/или в противоположном легком после резекции части, содержащей тонкостенные полости. Это служило профилактикой реактивации патологического процесса в оставшемся, перерастянном легком. Необходимо отметить роль экстраплевральной задне-верхней торакопластики в остановке прогрессирования патологического процесса, при невозможности выполнения резекции легкого, при прогрессирующем кавернозном процессе с массивным обсеменением. Эта операция выполнялась в нашей клинике по оригинальной ВАТС методике.

4. При фиброзно-кавернозном микобактериозе и/или туберкулезе легких (характеризуются наличием каверн, сформированных более года назад, а также толстой фиброзной капсулой, склеротическими изменениями в окружающей легочной ткани в границах пораженной доли или всего легкого, также с обсеменением легких) операции были выполнены у 8 пациентов первой группы, 15 второй и у всех 40 больных третьей группы. У всех оперированных по поводу фиброзно-кавернозного процесса длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет, и у них имелись данные о неэффективности консервативной терапии в течении одного или нескольких лет и лекарственной устойчивости возбудителя. Пневмонэктомия или торакопластика применялись в этой ситуации наиболее часто. Такие операции, как лобэктомия, билобэктомия, проводились значительно реже, так как они требуют, из-за массивного обсеменения легкого, одномоментной или отсроченной торакопластики.

5. Цирротические изменения легких с бронхоэктазами явились показанием к операции у 4 пациентов первой и 1 второй групп. Дополнительным фактором в пользу операции у этой категории больных, как и у пациентов с ФКТ часто служили легочные геморрагии.

Всего у 83 больных было выполнено 156 операций (Таблица 37).

Таблица 37 - Типы операций в различных группах оперированных

Тип операции	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Всего/из них малоинвазивным доступом
	Всего	BATC	Всего	BATC	Всего	BATC	
Клиновидная резекция	14 (50,0%)	14	8 (19,5%)	8	4 (4,6%)	4	26/26
Сегментэктомия	5 (17,9%)	3	0	0	11 (12,6%)	11	16/14
Лобэктомия с сегментэктомией	2 (7,1%)	0	5 (12,2%)	4	7 (8,0%)	5	14/9
Лобэктомия	0	0	6 (14,6%)	3	10 (11,5%)	6	16/9
Билобэктомия	0	0	2 (4,9%)	2	1 (1,1%)	0	3/2
Пневмонэктомия	1 (3,6%)	0	3 (7,3%)	0	8 (9,2%)	0	12/0
Трансстернальная окклюзия главного бронха	0	0	0	0	5 (5,7%)	0	5/0
Торакоцентез	3 (10,7%)		2 (4,9%)		4 (4,6%)		9/9
Плеврэктомия с клиновидной резекцией	0	0	1 (2,4%)	1	0	0	1/1
Торакопластика	3 (10,7%)	3	13 (31,7%)	11	31 (35,6%)	26	47/40
Реторакопластика	0	0	0	0	2 (2,3%)	2	2/2
Эндобронхиальный клапан	0		0		1 (1,1%)		1/1
Прочие	0	0	1 (2,4%)		3 (3,4%)		4/4
Всего:	28 (100,0%)	20 (71,4%)	41 (100,0%)	29 (70,7%)	87 (100,0%)	54 (62,1%)	156 (100%)/117(75,0%)

Односторонние операции выполнены у 62 (74,7%) пациентов, операции на обеих легких у 21 (25,3%). Многоэтапные операции были выполнены у 44 (53%) пациентов трех групп. Многоэтапные вмешательства с предварительной трансстеральной окклюзией главного бронха (5 пациентов) или отсроченной торакопластикой применены у многих пациентов 2 и 3 группы.

В группе микобактериоза у 20 больных было выполнено 28 операций. В группе сочетания микобактериоза и туберкулеза легких у 23 больных была выполнена 41 операция. В группе ШЛУ ФКТ у 40 больных выполнено 87 операций.

Объемы операций в Группе 1: 14 (50%) клиновидных резекций; 5 (17.86%) сегментэктомий; 2 (7.14%) лобэктомия + сегментэктомия; 3 (10.71%) торакопластики; 3 (10.71%) торакоцентеза; 1 (3.57%) пневмонэктомия.

В Группе 2: 8 (19.51%) клиновидных резекций; 6 (14.63%) лобэктомий; 5 (12.19%) лобэктомии + сегментэктомии; 2 (4.88%) билобэктомии; 3 (7.32%) пневмонэктомии; 2 (4.88%) торакоцентеза; 1 (2.44%) плеврэктомия с клиновидной резекцией легкого; 13 (31.70%) торакопластик; 1 (2.44%) комбинированная резекция С4-5 и базальных сегментов.

В Группе 3: 4 (4,6%) клиновидные резекции, 11 (12,6%) сегментэктомий, 10 (11,5%) лобэктомий, 7 (8,0%) лобэктомия + сегментэктомия, 1 (1,1%) билобэктомия, 8 (9,2%) пневмонэктомий, 5 (5,7%) трансстеральных окклюзий главного бронха, 4 (4,6%) торакоцентеза, 31 (35,6%) торакопластики, 2 (2,3%) реторакопластика, 1 (1,1%) установка эндобронхиального клапана и 3(3,4%) других операции.

Наиболее частым объемом операции во всех группах больных были резекции легких, но, в ряде случаев, оптимальным выбором была лечебная экстраплевральная торакопластика, примером может служить следующее наблюдение.

Пациентка Н, 29 лет, длительность заболевания туберкулезом до операции 3 месяца.

Заболевание выявлено на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) при профосмотре в декабре 2016. Была направлена в ПТД на дообследование,

первичный диагноз – инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. Развернута противотуберкулезная терапия по первому стандартному режиму (HRZE), на фоне которой на протяжении трех месяцев значимой рентгенологической динамики не отмечено.

При поступлении выполнена компьютерная томография ОГК (Рисунок 37) и томосинтез (Рисунок 38) по данным которых были выявлены толстостенные полости распада в верхней доле левого легкого до 3 см в диаметре, с многочисленными очагами в прилегающей легочной ткани, сливающимися в конгломераты. В остальных отделах легкого патологии не определяется. Синусы свободные. В правом легком визуализируются единичные очаги.

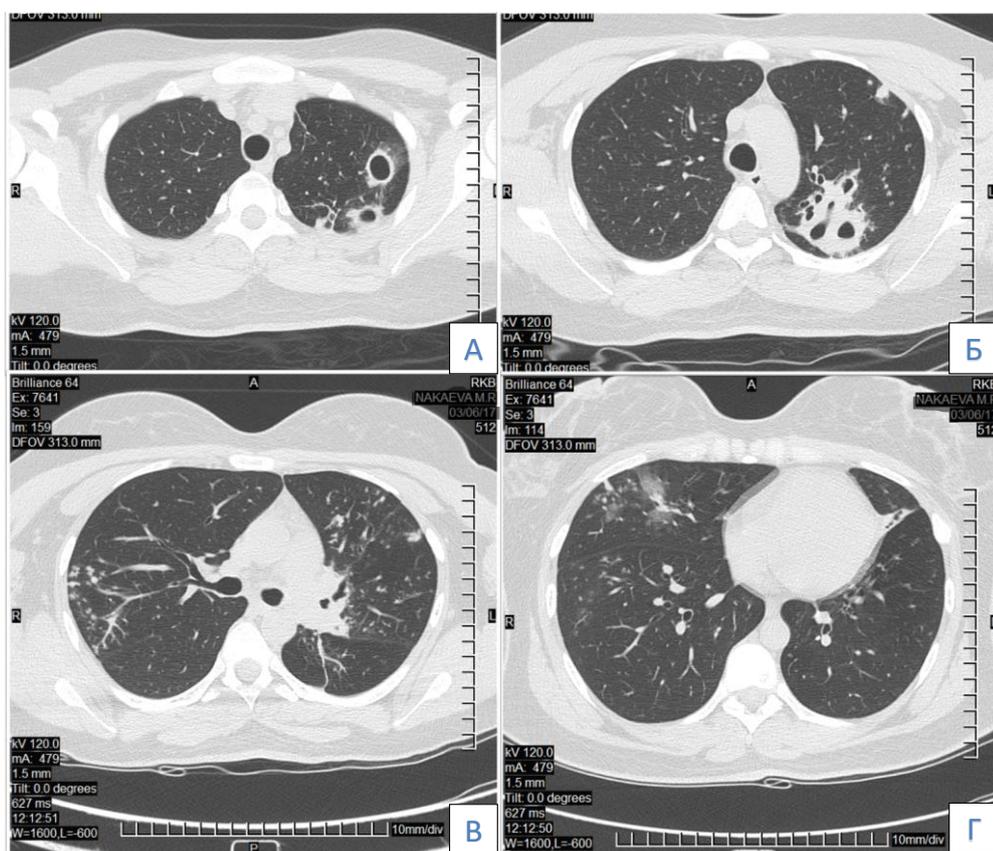


Рисунок 37- КТ ОГК больной Н. до операции.

А, Б – Полости распада в верхней доле левого, множество очагов, сливающихся в конгломераты. В, Г - В правом легком визуализируются единичные очаги



Рисунок 38 А, Б - томосинтез грудной клетки больной Н. до операции. В верхней доле левого легкого определяется полости распада, множество очагов, сливающихся в конгломераты. В брюшной полости пневмоперитонеум.

При неоднократном исследовании мокроты до операции методом ЛЮМ: КУМ (3+). При анализе мокроты системой «СИНТОЛ» определялись МБТ и резистентность возбудителя к H, R и Fq. Также выявлялись НТМБ. При анализе БАЛ системой «ТБ - Биочип» определялась резистентность к H, при этом сохранялась чувствительность к R, Fq, Am, E. По данным посева на жидких средах определялась НТМБ - *M. kansasii*, устойчивые к сульфаметоксазону, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, цефокситину, амикацину, доксициклину.

В связи с этим, лечение изменено на протионамид 0,75 г/сут, пипразинамид 1,5 г/сут, капреомицин 1,0 г/сут, кансамин 0,5 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, искусственный пневмоперитонеум еженедельно поддерживался введением в брюшную полость 1200 мл.

Учитывая распространенную двустороннюю диссеминацию, радикальную резекцию правого легкого выполнить не представлялось возможным, в связи с этим 31.03.17 года. пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме VATS лечебной 5-ти реберной торакопластики слева. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции - 1 час 10 мин. Кровопотеря 20 мл)

В положении больной на животе, паравертебральном доступом справа (7 см) обнажены ребра. Поднадкостнично резецированы I и II ребра полностью, III-V ребра от позвоночника до *linea axillaris anterior*. Установлен один дренаж. Полость заполнена раствором антибиотиков и наропина. Рана ушита послойно, кожа косметически.

После операции продолжено лечение по схеме: протионамид 0,75 г/сут, пиразинамид 1,5 г/сут, капреомицин 1,0 г/сут, кансамин 0,5 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут в комбинации с еженедельным введением по 1200 мл воздуха в брюшную полость для поддержания искусственного пневмоперитонеума.

Послеоперационный период неосложненный. При контрольной КТ ОГК, спустя месяц после операции, на момент выписки (Рисунок 39 А, Б) полости распада под торакопластикой в левом легком не визуализируются. По сравнению с данными КТ ОГК при поступлении отмечается частичное рассасывание и уплотнение очагов в обоих легких. Послеоперационная рана зажила *per primae* (Рисунок 40). В анализах мокроты после операции МБТ (-).

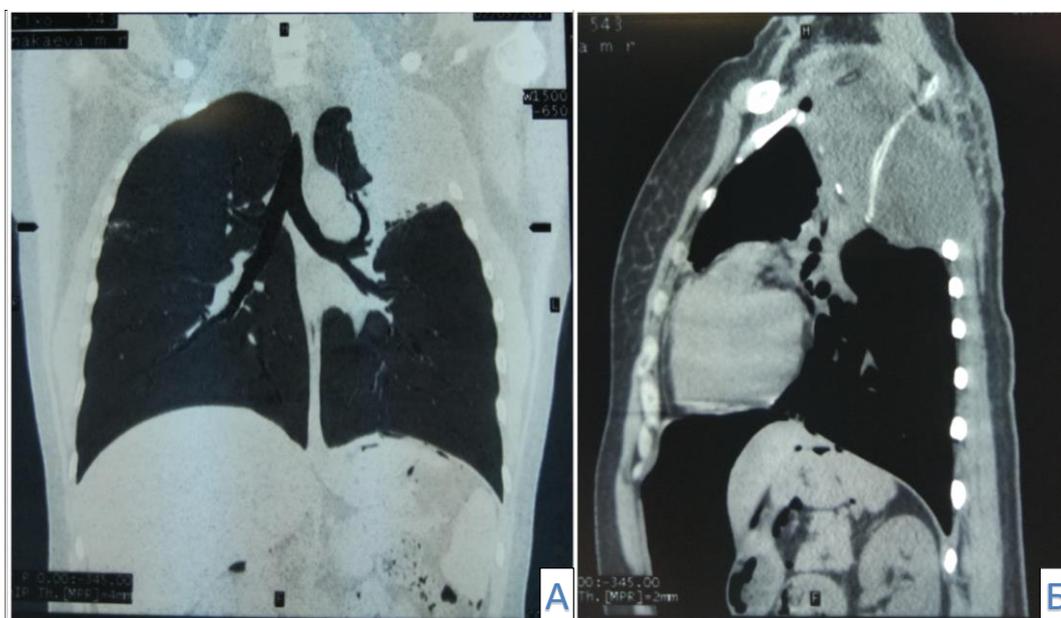


Рисунок 39 А, Б - КТ ОГК пациентки Н. после операции. Верхние отделы левого легкого компримированы под торакопластикой, полости распада в правом легком не определяются, отмечается частичное рассасывание и уплотнение очагов в обоих легких по сравнению с КТ ОГК при поступлении



Рисунок 40 –Послеоперационный рубец (паравертебральная область слева) пациентки перед выпиской

В отдаленном периоде проводились наблюдения при явке на контрольные обследования через 1, 2, 3 и 4 года после операции. Данных за отдаленное рецидивирование процесса не выявлено, пациентка стойко абациллирована. Самочувствие хорошее, обострений не было. Работает. Активно занимается спортом.

Вышеуказанный клинический пример подтверждает высокую эффективность хирургического лечения лекарственно устойчивого туберкулеза в сочетании с микобактериозом легких даже тогда, когда радикальную резекцию выполнить невозможно и применяется экстраплевральная торакопластика.

Принципиальные моменты техники выполненных операций:

Значительное число (75%) операций было выполнено с использованием малоинвазивных доступов в том числе под контролем ВАТС (103 операции).

Процент ВАТС резекций составил 80,3% (61 операция) от числа 76 резекций легких, а ВАТС торакопластики составили 85,7% от всех торакопластик (42 из 49). Всего малоинвазивные доступы использовались в 117 (75,0%) из 156 операций.

Во время резекций легких большого объема (лоб-, билобэктомий, полисегментарных и комбинированных резекций), а также пневмонэктомий всегда

выполняли раздельную обработку элементов корня легкого. Эту техническую особенность иллюстрирует следующий клинический пример.

Пациент М., 44 лет, поступил в клинику Фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 13.09.2016. Длительность заболевания на момент поступления составляла 1 год 7 месяцев.

По данным анамнеза известно, что туберкулез выявили в феврале 2015г. при профосмотре. На флюорографии обнаружены туберкулемы нижней доли правого легкого. Получал лечение ПТП в стационаре и по месту жительства, выявлена непереносимость изониазида, рифампицина и протионамида. При поступлении в нашу клинику проводилось лечение по схеме: этамбутол 1.2 г/сут, пиразинамид 1.5 г/сут, моксифлоксацин 0.4 г/сут, капреомицин 1.0 г/сут.

До операции данных о лекарственной устойчивости не было получено, в связи с отсутствием бактериовыделения в анализах мокроты до операции.

На момент поступления при КТ-исследовании ОГК (Рисунок 41), в нижней доле правого легкого визуализируется несколько туберкулем с очагами вокруг. В левом легком патологических теней не наблюдается.

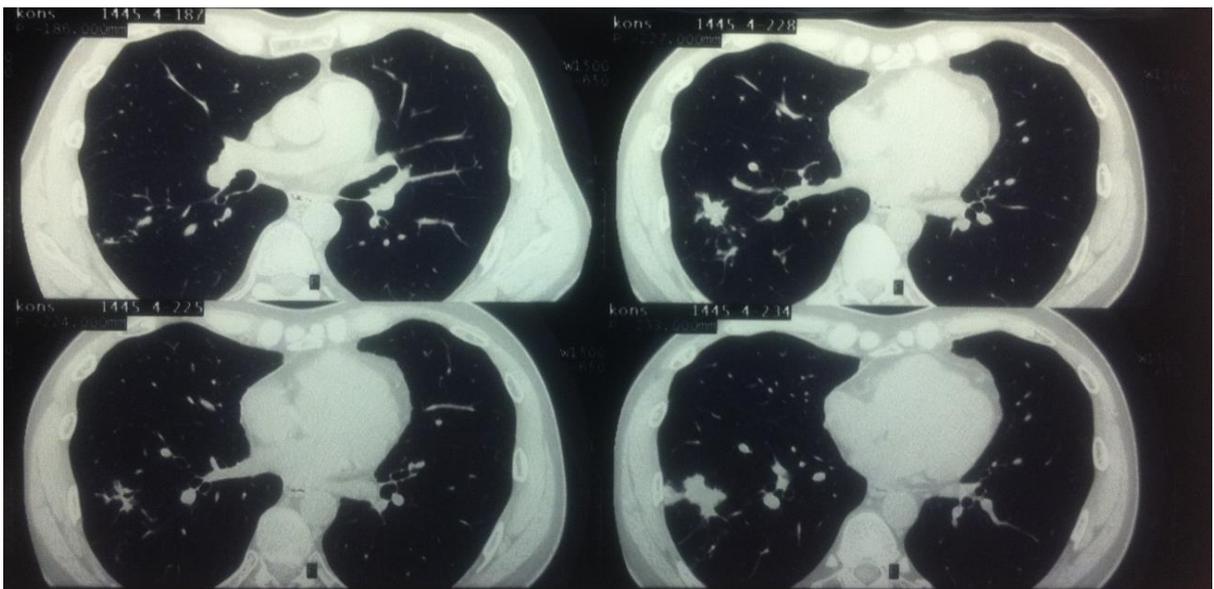


Рисунок 41 – КТ ОГК больного М.при поступлении.
В нижней доле правого легкого - несколько туберкулем и очаги отсева

Учитывая отсутствие бактериологического подтверждения диагноза туберкулез и положительной динамики от лечения, был заподозрен микобактериоз или онкопроцесс.

С лечебно-диагностической целью 14.09.16 была выполнена VATS нижняя лобэктомия справа. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции - 2 часа. Кровопотеря - 50 мл. Гемотрансфузий не было).

Доступ - боковая миниторакотомия (6,0 см) в пятом межреберье справа. В третьем межреберье установлен торакопорт. Под видеоторакоскопическим контролем легкое выделено из единичных плевральных сращениях. При ревизии, в корне S6 пальпировалось флюктуирующее образование до 3,0 см в диаметре, в базальных сегментах множество полиморфных очагов. В верхней и средней долях патологии не определялось. Далее разрушена нижняя легочная связка. Легочная перемычка между S2 и S6 прошита аппаратом Endogia Covidien 60. Были выделены, перевязаны и пересечены Б6, А6, добавочная А6, АБС. НЛВ перевязана и прошита эндостеплером Endogia Covidien. Выделена и прошита аппаратом ББС легочная перемычка, далее препарат удален (Рисунок 42). Механические швы на бронхе и легком укреплены проленом 4,0 на атравматической игле. Установлено два дренажа. Швы на рану наложены послойно, кожа ушита косметически.



Рисунок 42 - Вид обработанных сосудов и бронха при VATS лобэктомии у больного М.

В удаленном препарате на разрезе визуализировалась каверна с толстыми стенками, заполненная жидким казеозом, до 1,0 см в диаметре, вокруг определялось множество полиморфных очагов (Рисунок 43).



Рисунок 43 - Препарат нижней доли правого легкого больного М. На разрезе толстостенная каверна диаметром до 1,0 см и очаги

При исследовании операционного материала (содержимое каверны) методом ЛЮМ выявлены 13 КУМ, из этого же образца методом посева на жидких питательных средах определен вид возбудителя - *M. abscessus*, впервые была выявлена лекарственная устойчивость к стрептомицину. Исходя из полученных данных была изменена схема лечения на феназид – 0,5 г/сут; амикацин – 1,0 г/сут; ПАСК – 12,0 г/сут; пиразинамид – 1,5 г/сут; хайлефлокс - 0,75 г/сут.

Осложнения в послеоперационный период не наблюдались. Дренажи удалены на третьи сутки после операции. Контрольная Rg ОГК (3 недели после операции): оперированное легкое расправлено полностью, очагово-инфильтративных и деструктивных изменений не выявлено (Рисунок 44 А). Заживление раны per primae (Рисунок 44 Б). (Рисунок 44 Б). В анализах мокроты в послеоперационном периоде методом ЛЮМ: КУМ (-).

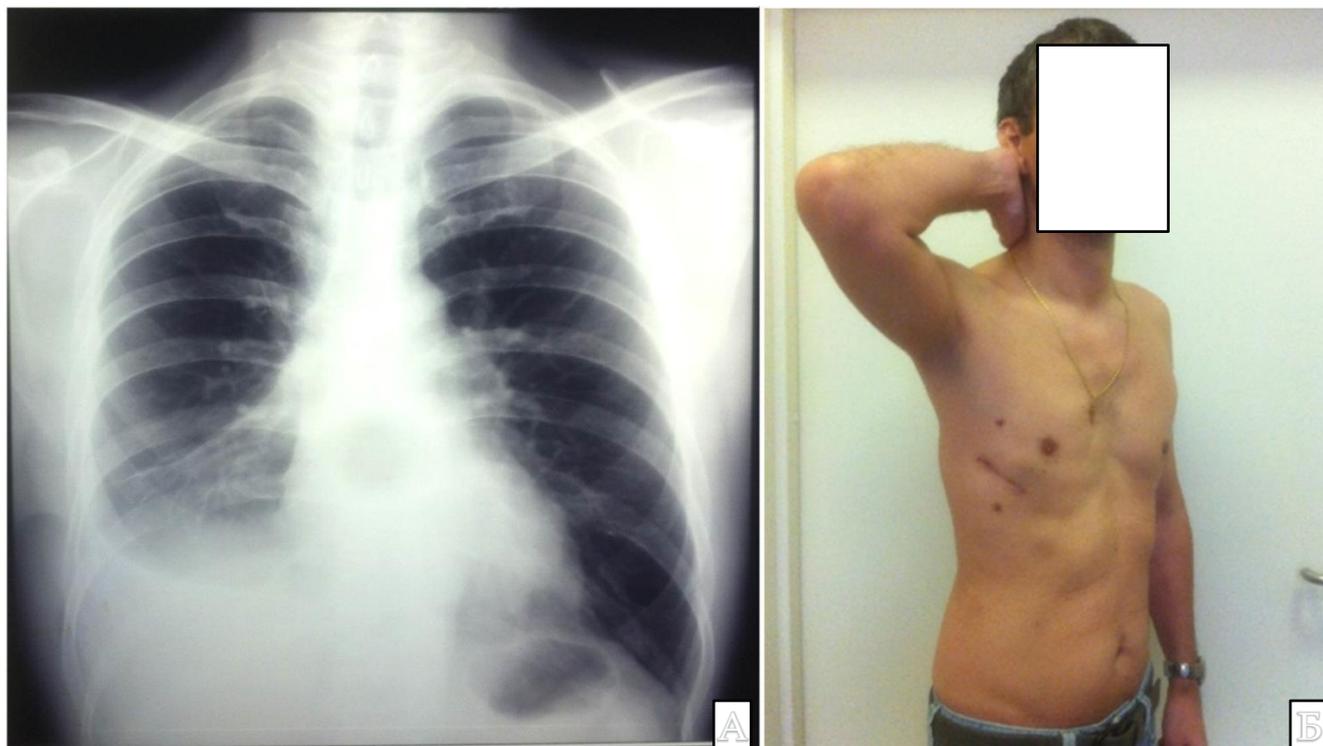


Рисунок 44 А - обзорная Rg грудной клетки пациента М. спустя 3 недели после операции, Б – внешний вид и постторакоотомный рубец больного через 4 недели после операции.

Через 4 недели после операции состояние пациента оценено как удовлетворительное и он был выписан для продолжения лечения в ПТД по месту жительства.

При явке на контроль через 2 года (20.09.18.): пациент отмечал хорошее самочувствие, обострений не было. Снят с учета в противотуберкулезном диспансере. Работает.

Приведенный выше клинический пример обосновывает пользу хирургического метода не только как метода лечения, но и как метода диагностики из операционного материала вида возбудителя и лекарственной устойчивости микобактерий при микобактериозе, при невозможности получения этих данных из мокроты и БАЛ, вследствие отсутствия бактериовыделения.

При пневмонэктомии мы ушивали бронх по методике Д.Б. Гиллера и соавторов (патент № 2354306 от 21 ноября 2007г.).

После резекций легкого большого объема и пневмонэктомии нами широко применялась отсроченная торакопластика с целью коррекции объема гемиторакса.

Ее выполняли, чаще всего, через 3–4 недели после резекции легкого. Примером ее использования является следующее наблюдение.

Больная Н., 21 год, считала, что заболела туберкулезом 3 года тому назад. Поступила в хирургическое отделение 16.02.12г. При поступлении предъявляла жалобы на слабость, одышку при средней физической нагрузке, кашель с небольшим количеством мокроты.

Впервые диагноз туберкулез установлен в сентябре 2010г.: первичная форма - инфильтративный туберкулёз нижней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, инфильтративный туберкулез Бб, МБТ (+), ШЛУ. На фоне лечения отмечалась частичная положительная клиничко-рентгенологическая динамика, клиническое излечение туберкулеза бронхов, прекратилось бактериовыделение, но сохранялась полость распада. 07.04.2011г. было предложено хирургическое лечение, при дообследовании выяснилось, что пациентка беременна. Было выполнено прерывание беременности. На этом фоне произошло обострение туберкулезного процесса, продолжалось противотуберкулезное лечение. 07.12.2011г. была выполнена резекция нижней доли правого легкого. 22.02.12г. выписана на амбулаторное лечение в ПТД по м/ж. 08.02.2013г. при очередном КТ ОГК в верхней доле правого легкого выявлены очаги, ранее не определявшиеся, в связи с чем пациентка была госпитализирована для стационарного лечения. Многократные анализы мокроты методом ЛЮМ были отрицательны. Анализ БАЛ от 21.08.2013г. методом ПЦР – найдена ДНК МБТ, посев на плотные питательные среды был отрицателен. Посев мокроты от 19.06.2013г. на плотной питательной среде: НТМБ 1+.

В процессе лечения сформировалась туберкулема с распадом оперированного правого легкого. МБТ и НТМБ (+). 28.12.13г. была выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к S, H, R, Km, E, Et, Cm, Am и Ofl.

На КТ ОГК при поступлении (Рисунок 45 А, Б) в S1 правого, оперированного, легкого отмечается слияние отдельных очагов с образованием крупного, неправильной формы, вытянутого очага в верхушке легкого. Вокруг отдельных

очагов наблюдаются перифокальные уплотнения. В зоне шва зона локального пневмосклероза, плевро-диафрагмальные спайки.

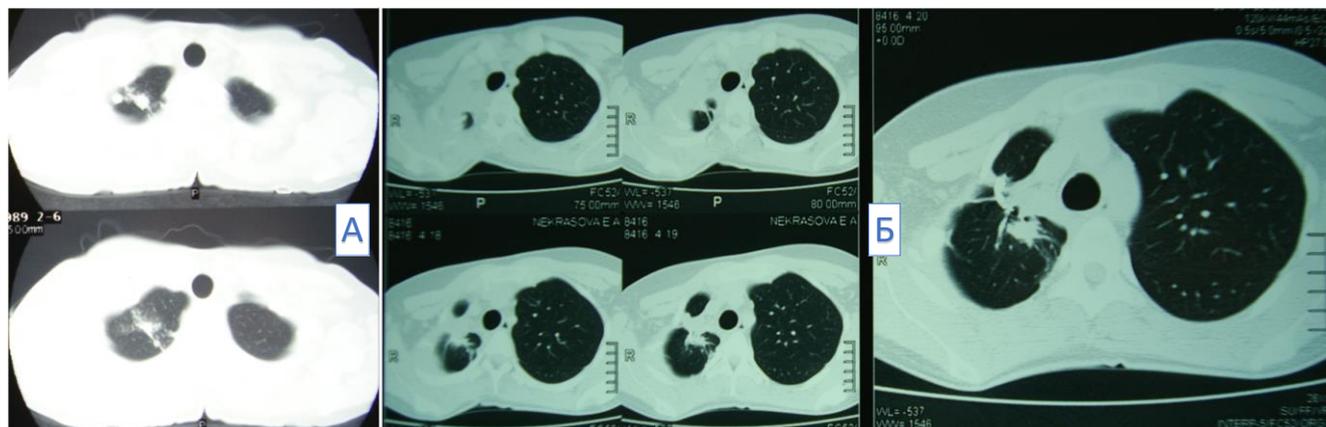


Рисунок 45 А, Б - КТ ОГК больной Н. при поступлении. в правом легком на фоне пневмосклеротических определяется туберкулема с распадом в верхней доле до 3,0 см с очагами вокруг. В левом легком изменений нет

Больная получала химиотерапию: лефлобакт(таваник) 0,5 г/сут, изониазид 0,6 г/сут, ПАСК 0,8 г/сут, азитромицин 0,5 г/сут, рифабутин 0,3 г/сут.

После 7 месяцев лечения послеоперационного рецидива, 04.09.13г. произведена операция - Резекция правого легкого (резекция S1, части S2, части S3). (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции 3ч 15мин, кровопотеря 100,0 мл, гемотрансфузии не проводились).

Доступ – боковая торакотомия. Разрез произведен в в IV межреберье справа с иссечением старого послеоперационного рубца. Плевральная полость при ревизии тотально заращена плотными сращениями, кровоточащими при выделении легкого. Легкое было выделено до корня острым путем. При ревизии: в S1, части S2 и S3 пальпировалось множество туберкулем от 1,5 до 3,0 см в диаметре, мелкие очаги вокруг. В остальных отделах легкого патологии не определялось. Выделены, перевязаны и пересечены А1, Б1. На основание S1 с частью S2 и S3 наложен аппарат СОМИ-80, и препарат удален. Механический шов легкого укреплен атравматическим. Пластина Тахокомба уложена на механический шов легкого. Выполнен гемостаз, аэростаз. Установлено три дренажа. Послойно швы на рану, кожа ушита косметически.

В макропрепарате (Рисунок 46) определялись туберкулемы от 1,5 до 3,0 см в диаметре с мелкой полостью распада и очагами вокруг. Гистологическое заключение: в ткани легкого участки казеозного некроза, окруженные зоной перифокального экссудативного воспаления с элементами продуктивного воспаления. Инфильтративно-пневмонические участки слабо отграничены от легочной ткани зоной фиброза. В прилежащей легочной ткани признаки центролобулярной эмфиземы.



Рисунок 46 - Удаленный у больной Н. препарат на разрезе

Микробиологическое исследование операционного материала: методом ЛЮМ выявлены КУМ (3+), методом ВАСТЕС от 20.09.13 МБТ+, определена устойчивость к S,H,R,E,Z,K,Cap,OfI, чувствительности нет ни к одному из анализируемых препаратов.

Посевом на плотных средах от 7.12.13. определена устойчивость МБТ к S,H,R,E,Z,K,Cap,OfI и устойчивость НТМБ к S,H,R,K,Cap,OfI,A, чувствительность к Pas,Et,Cs,E. В связи с этим схема лечения была изменена на изониазид 0,6 г/сут; рифабутин 0,3 г/сут; авелокс 0,4 г/сут; ПАСК 9,0 г/сут; зивокс 600мг в\в №30, а также пневмоперитонеум в объеме 1200 мл 1 раз в 7-10 дней.

Послеоперационный период неосложненный. Заживление раны произошло первичным натяжением. На обзорной рентгенограмме через 1 месяц после операции от 04.09.13г. в правом легком состояние после операций: нижней лобэктомии и резекции S1, части S2, части S3, без отрицательной динамики.

Стойкое абациллирование подтверждено неоднократными исследованиями мокроты методом ЛЮМ после операции: КУМ не обнаружены.

Во избежание реактиваций и рецидивов туберкулеза, учитывая широкую лекарственную устойчивость, и перерастяжение единственного легкого, 07.10.2013 года, вторым этапом хирургического лечения была выполнена VATS отсроченная 4 реберная торакопластика справа по методике Д.Б. Гиллера (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность операции составила 1ч 10мин, кровопотеря 150,0 мл, гемотрансфузии не проводились).

Доступ - в положении больной на животе паравертебральный разрез справа (4,5см). Поднадкостнично полностью резецированы вместе с поперечными отростками I, II ребра, III-IV ребра - от позвоночника до *linea axillaris media*. Точечно вскрыта плевральная полость. При раздувании легких признаков бронхиального свища не обнаружено. Плевральная полость дренирована двумя дренажами. Наложены послойные швы на рану. Кожа ушита косметически. Установлены дренажи по Бюлау.

В связи с наличием остаточной плевральной полости (ОПП), 28.10.2013 произведено вскрытие, санация и дренирование ОПП справа (Хирург: Гиллер Д.Б.) Продолжительность операции составила 20 минут, кровопотеря 5,0 мл, гемотрансфузии не проводились.

В положении на животе, под эндотрахеальным наркозом, разведены края послеоперационной раны. Найдена остаточная полость размером 5x3x3 см с гладкими стенками без содержимого. Полость обработана иодом, промыта. При раздувании легкого, под слоем фурациллина, воздушной утечки нет. В ОПП установлен дренаж. Послойно наложены швы на рану, кожа ушита косметически.

Послеоперационный период протекал благоприятно, дренаж удален на 10 сутки.

Рентгенологическое исследование после операции 14.11.13 (Рисунок 47): оперированное правое легкое расправлено, без дополнительных очаговых изменений. Справа определяется зона коллапса после торакопластики. В брюшной полости визуализируется пневмоперитонеум.



Рисунок 47 – Rg ОГК больной Н. перед выпиской.
Оперированное правое легкое расправлено, без дополнительных очаговых изменений

Через месяц после дренирования ОПП пациентка выписана со значительным улучшением: без бактериовыделения и без полостей в легких (БК-, КВ-), с продолжением лечения в ПТД по месту жительства. При выписке в зоне операционных рубцов воспалительных изменений не выявлено (Рисунок 48 А. Б).

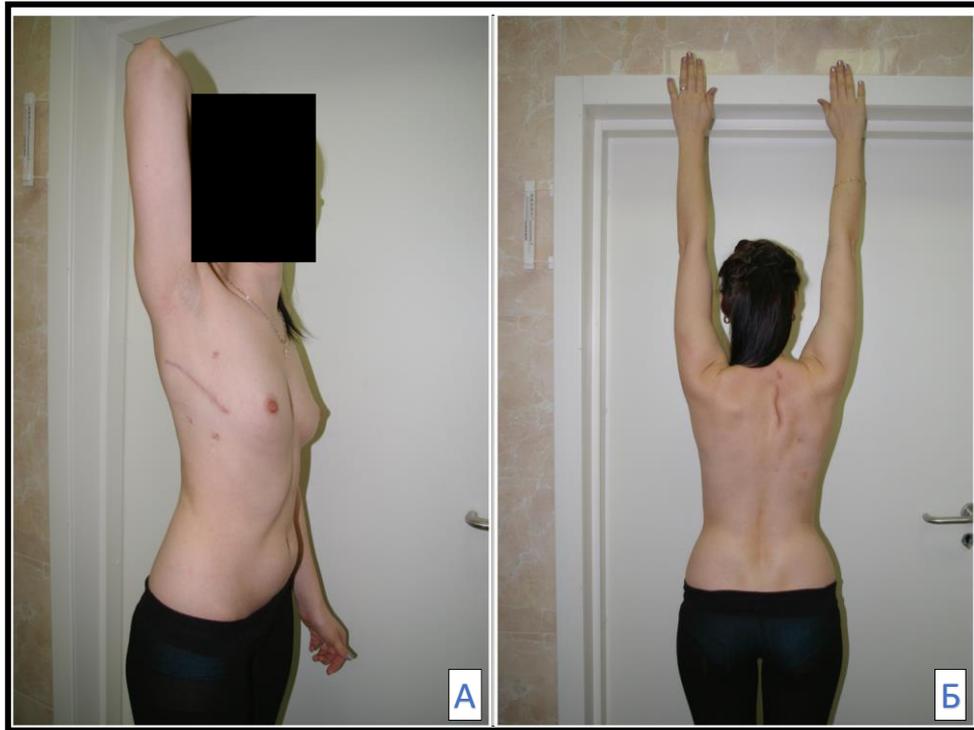


Рисунок 48 - Послеоперационные рубцы у больной Н. при выписке.
А – Вид сбоку, Б – Вид сзади

При контрольных обследованиях в течение 7 лет самочувствие хорошее.
На КТ легких признаков реактивации процесса нет (Рисунок 49).

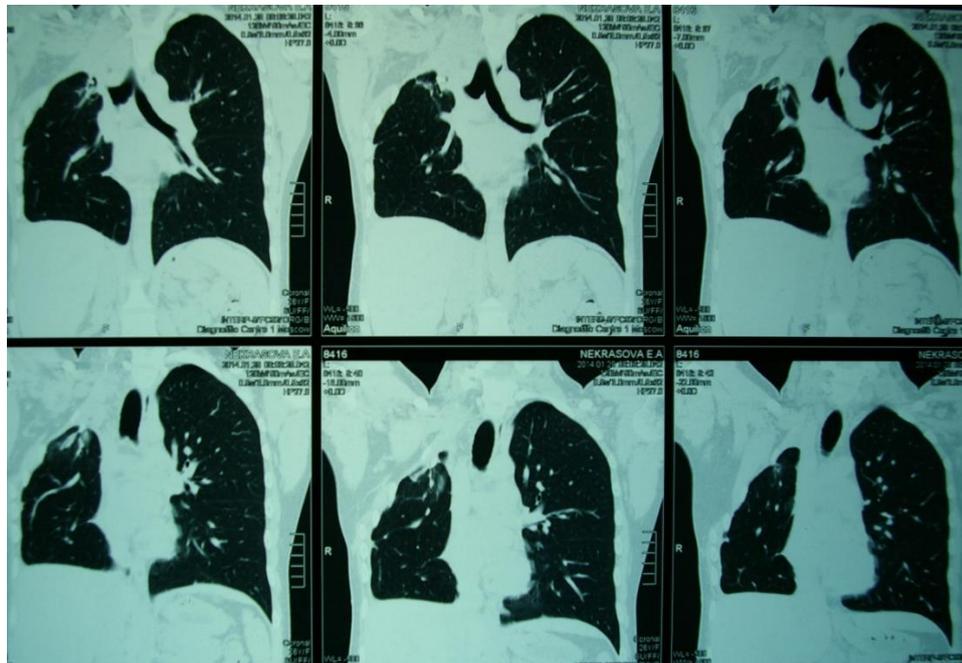


Рисунок 49 - КТ легких больной Н. через 7 лет после резекции
правого легкого с отсроченной торакопластикой

Обострений за период наблюдения не было. Снята с диспансерного учета в ПТД по выздоровлению, через 4 года после операции. Трудоспособна, но не работает. Через 2 года после операции родила здорового ребенка (кесарево сечение).

При операциях по поводу туберкулеза и микобактериоза мы обращали внимание на состояние внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), и, при наличии в них инфильтративных или казеозных изменений, выполнялась селективная медиастинальная лимфоаденэктомия.

При выполнении пневмон- и лобэктомии мы применяли плевризацію культи бронха. Дренажирование плевральной полости выполняли хлорвиниловыми микродренажами в куполе плевральной полости и заднем синусе.

Анестезия во всех группах не отличалась. Применяли комбинированный наркоз с отдельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой.

4.1. Резюме

Операции у больных 1 и 2 групп имели лечебно-диагностический (в 50% и 52,1% случаев) или лечебный характер, а у всех пациентов 3 группы - лечебный. Показанием для лечебно-диагностических операций был неясный характер легочного поражения или подозрение на рак легкого. Показания к лечебным операциям выставлялись с учетом клинико-рентгенологической формы микобактериоза и туберкулеза легких, в соответствии с отечественной классификацией туберкулеза и предложенной нами классификацией микобактериоза легких.

При туберкулезе или микобактериозе с распадом показаниями к хирургическому вмешательству служили: подозрение на опухолевой процесс; размер поражения более 2см, а также множественный характер поражений; случай продолжающегося на фоне длительного адекватного лечения бактериовыделения, при наличии ЛУ МБТ и НТМБ; в случае, если произошло обострение и

прогрессирование патологического процесса, при условии проводимого лечения и регулярного наблюдения.

При кавернозном микобактериозе и/или кавернозном туберкулезе легких показанием необходимости в оперативном лечении возникала при отсутствии тенденции к закрытию полостей по данным регулярного рентгенологического обследования, а также при сохраняющемся выявлении микобактерий в мокроте пациента при условии выполняемого в течение полугода-года адекватного химиотерапевтического лечения МЛУ и ШЛУ туберкулеза и микобактериоза.

При фиброзно-кавернозном микобактериозе и туберкулезе легких показаниями к операции служили: наличие хронической фиброзной каверны; сохраняющееся бактериовыделение, при неэффективности консервативной терапии, проводимой в течение одного и более лет; наличие ЛУ.

При цирротических изменениях в легких с бронхоэктазами показанием к хирургическому вмешательству служило кровотечение или кровохарканье.

У 83 больных всех трех групп выполнено 156 операций, в том числе у 21 (25,3%) пациента двусторонние и 44 (53%) многоэтапные (с применением предварительной трансстернальной окклюзии главного бронха или отсроченной торакопластики).

Объемы операций в Группе 1: 14 (50%) клиновидных резекций; 5 (17,86%) сегментэктомий; 2 (7,14%) лобэктомия + сегментэктомия; 3 (10,71%) торакопластики; 3 (10,71%) торакоцентеза; 1 (3,57%) пневмонэктомия.

В Группе 2: 8 (19,51%) клиновидных резекций; 6 (14,63%) лобэктомий; 5 (12,19%) лобэктомии + сегментэктомии; 2 (4,88%) билобэктомии; 3 (7,32%) пневмонэктомии; 2 (4,88%) торакоцентеза; 1 (2,44%) плеврэктомия с клиновидной резекцией легкого; 13 (31,70%) торакопластик; 1 (2,44%) комбинированная резекция С4-5 и базальных сегментов.

В Группе 3: 4 (4,6%) клиновидные резекции, 11 (12,6%) сегментэктомий, 10 (11,5%) лобэктомий, 7 (8,0%) лобэктомия + сегментэктомия, 1 (1,1%) билобэктомия, 8 (9,2%) пневмонэктомий, 5 (5,7%) трансстернальных окклюзий главного бронха, 4 (4,6%) торакоцентеза, 31 (35,6%) торакопластики,

2 (2,3%) реторакопластика, 1 (1,1%) установка эндобронхиального клапана и 3(3,4%) других операции.

Техническими особенностями операций во всех 3 группах были: применение малоинвазивных VATS доступов (75% всех операций и 80,3% резекций легких); отдельная обработка элементов корня легкого; ручное ушивание культи бронха; плевризация культи бронха; селективная медиастинальная лимфаденэктомия; микродренирование плевральной полости.

При резекциях большого объема и пневмонэктомиях, а также в случае наличия множественных очагов в оставшихся отделах легких применялись отсроченные торакопластики по оригинальной методике.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Эффективность оперативных вмешательств напрямую зависит от тактики ведения пациента в послеоперационный период. Нашими задачами в этот период были:

- Предотвращение развития неспецифических осложнений, в том числе инфекционных, со стороны операционной раны, дыхательных путей и в плевральной полости
- Максимально быстрое восстановление в объеме и адекватной вентиляции отделов легких, оставшихся после операции
- Предотвращение возникновения легочно-плевральных осложнений и их лечение при необходимости
- Предотвращение рецидива или реактивации инфекционного процесса после операции
- Предотвращение нарушения функционирования жизненно-важных органов и систем

Нашей общей тактикой являлась ранняя активизация больных, дренирование плевральной полости тонкими термопластичными полихлорвиниловыми дренажами, которые снижали болевой синдром по сравнению с традиционными толстыми дренажами.

После операции больной наблюдался в реанимационном отделении в течение суток и затем, при отсутствии осложнений, переводился в хирургическое отделение для дальнейшего лечения.

Дренирование по Бюлау проводилось после операции в течение 1-2 суток при частичных резекциях и в течение 12 часов при пневмон- и плевропневмон-эктомиях. По истечении указанного времени дренаж герметично закрывался заглушкой и использовался для местного обезболивания. Для этого внутриплеврально вводился раствор нарпина и антибиотиков, с учетом индивидуальной лекарственной устойчивости. Длительность внутриплевральной

антибиотикотерапии и обезболивания после резекций легких составляла от 2 до 11 дней, в зависимости от сроков расправления легкого и длительности экссудации. Дренажи удаляли при расправлении легкого и экссудации менее 50 мл в сутки.

После пневмонэктомии региональная антибактериальная терапия продолжалась до трех недель, после чего микроиригатор удаляли.

Расправление легкого и заполнение плевральной полости после пневмонэктомии контролировались выполнением цифровых рентгенограмм, а при необходимости КТ грудной клетки. Первый рентгенконтроль приводили через сутки после операции, последний за день до выписки из стационара.

В рамках ранней активизации больных, им разрешалось вставать в первый день после операции еще в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Это способствовало предотвращению развития застойных явлений в легких, т. к. достигалось адекватное откашливание мокроты и расправление легкого. Мы стремились в ранний послеоперационный период применять тактику ведения пациентов, способствующую снижению болевого синдрома, поддержанию нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и профилактике гиповолемии.

В случае наличия болевого синдрома препаратами выбора, по возможности, были ненаркотические анальгетики: кеторол, ксефокам, баралгин и местное обезболивание. Таким образом, мы избегали снижения кашлевого рефлекса и угнетения центральной нервной системы (ЦНС), вызываемых анальгетиками центрального действия, и это дополнительно способствовало улучшению откашливания мокроты и ранней активизации больных.

У наших пациентов достаточно редко возникала необходимость в профилактике гиповолемических нарушений. Причиной этому служило уменьшение объема интраоперационной кровопотери достигнутое благодаря совершенствованию техники операции. Средняя величина кровопотери во время операции составила 90 ± 60 мл.

Профилактика гипоксии проводилась ингаляциями увлажненным кислородом. Для улучшения отхождения мокроты и улучшения санации бронхиального дерева применялась ингаляционная терапия (беродуал+лазолван) с использованием небулайзера. Также по показаниям назначалась санационная бронхоскопия или трансназальная катетеризация трахеи с аспирацией мокроты.

Помимо возобновления активной специфической антибактериальной терапии на 2-3 день после операции, и ее коррекции с учетом данных о лекарственной устойчивости микобактерий, полученных при анализе мокроты и операционного материала по мере их поступления, всем пациентам назначались цефалоспорины III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон), также мог использоваться метрогил сразу после оперативного вмешательства. Данные меры способствовали профилактике неспецифических инфекционных осложнений со стороны операционной раны, плевральной полости и дыхательных путей.

Послеоперационное ведение включало в себя продолжение химиотерапии с ее коррекцией, при появлении новых данных о ЛУ после исследования послеоперационного материала, а также в дальнейшем, назначение сезонных курсов химиопрофилактики по необходимости. Пациенты с диагнозом туберкулез легких состояли на диспансерном учете у фтизиатра по м/ж и получали регулярное наблюдение и ежегодный рентгенологический контроль на протяжении минимум трех лет после операции.

При назначении химиотерапии туберкулеза больным 3 группы в период с 2013г. по 2014г. придерживались приказа МЗ РФ от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», а в период с 2015г. по 2017г. противотуберкулезная химиотерапия проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [48, 50].

У больных 1 группы схема лечения микобактериоза легких определялась данными о видовой принадлежности возбудителя и данными теста лекарственной устойчивости. При этом учитывались рекомендованные ATS/IDSA, BTS [98, 102]

схемы: «для *M. avium complex* схема включала в себя макролид, этамбутол, рифампицин и опционно аминогликозид; для *M. Kansasii* и *M. Xenopi* предпочтительно использовать рифампин при сохраненной к нему ЛЧ, этамбутол и один из следующих препаратов азитромицин, или кларитромицин, или изониазид, или моксифлоксацин, также возможно назначение инъекционного амикацина; для *M. Simile* амикацин, триметоприм-сульфаметоксазол и хотя бы один из следующих препаратов азитромицин или кларитромицин, или Моксифлоксацин, дополнительно могут применяться линезолид или клофазимин; для лечения *M. Fortuitum* в разных комбинациях перорально: ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол, моксифлоксацин, кларитромицин, доксициклин, линезолид, парентерально: амикацин, цефокситин, имипенем, тигециклин; для *M. Abscessus subspecies* перорально: кларитромицин или азитромицин, доксициклин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, парентерально: амикацин, тигециклин, цефокситин, имипенем; для *M. Chelonae* перорально: доксициклин, ципрофлоксацин, линезолид, кларитромицин или азитромицин, парентерально: тобрамицин, амикацин, имипенем, тигециклин» [9, 98, 102].

У больных 2 группы, при обнаружении сочетания туберкулеза с микобактериозом, лечение начинали по стандартам противотуберкулезной химиотерапии, учитывая данные о ЛУ нетуберкулезных микобактерий.

В Таблице 38 и на Рисунке 50 представлены режимы химиотерапии, которые назначались больным до операций.

Таблица 38 - Режимы химиотерапии перед операцией в группах оперированных больных

Режим химиотерапии до операции	Группа больных			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
I режим	8 (53,3)	4 (20,0)	2 (5,0)	< 0,001* RГруппа 2 – Группа 3 <0,001
II режим	0 (0,0)	2 (10,0)	2 (5,0)	
III режим	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	
IV режим	0 (0,0)	5 (25,0)	0 (0,0)	
V режим	0 (0,0)	3 (15,0)	34 (85,0)	
Индивидуальный режим	7 (46,7)	6 (30,0)	1 (2,5)	
Всего пациентов	15 (75,0%)	20 (86,9%)	40 (100%)	

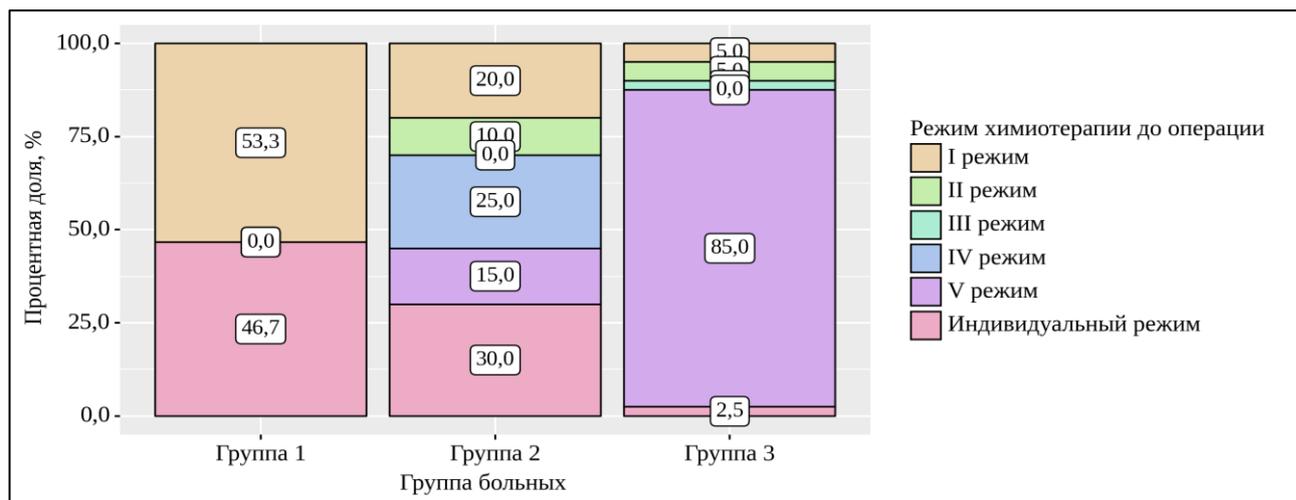


Рисунок 50 - Режимы химиотерапии перед операцией в группах оперированных больных

Как видно из Таблицы 38, до операции у 8 больных 1 группы (53,3%) назначался I режим стандартной противотуберкулезной терапии, поскольку у них не было бактериовыделения, и диагноз микобактериоза не был установлен. Больным, у которых обнаруживались НТМБ в мокроте до операции (7 пациентов - 46,7%), назначали индивидуальный режим химиотерапии в зависимости от вида НТМБ и данных о ЛУ.

У трех больных 2 группы до операции не была назначена терапия, в связи с тем, что диагноз был не ясен и планировалась диагностическая операция. Примером такой ситуации является следующее наблюдение.

Больная П., 27 лет 27.05.2017г. поступила в клинику Фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Из анамнеза известно, что увеличение надключичных лимфатических узлов выявили в марте 2014 года. При КТ ОГК обнаружили диссеминацию легких и увеличение ВГЛУ (Рисунок 51).

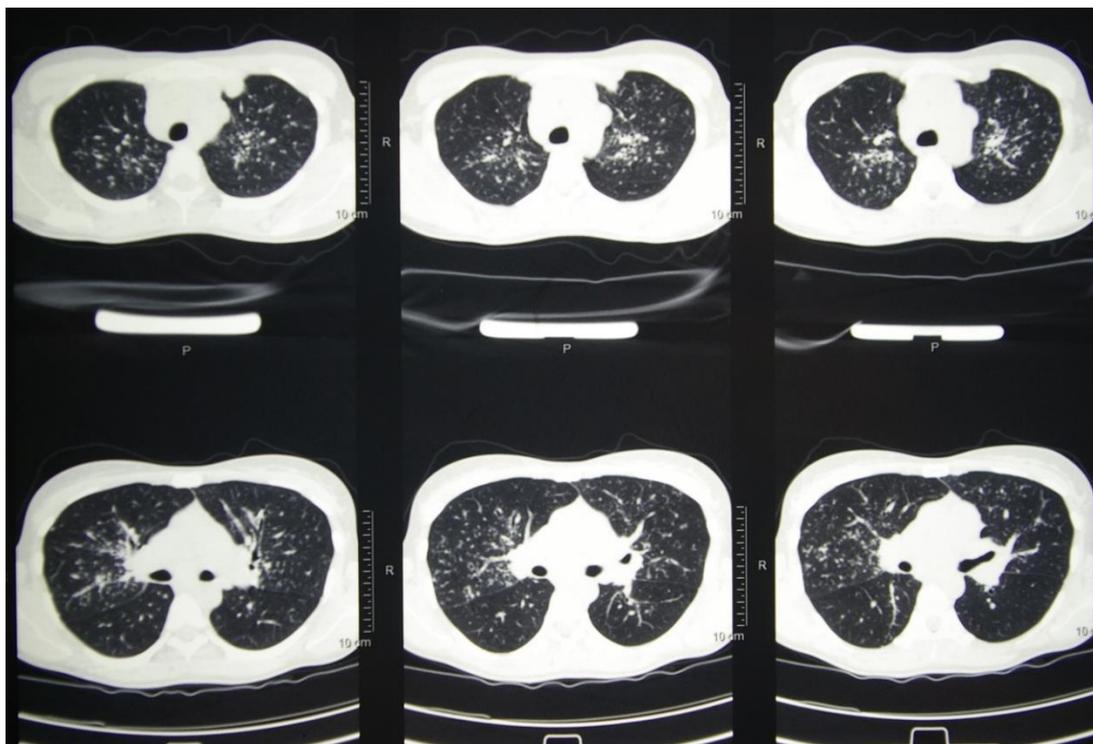


Рисунок 51 – КТ ОГК больной П. при поступлении.
Мелкоочаговая диссеминация по всем легочным полям. Увеличение ВГЛУ

Во множественных дооперационных образцах мокроты и БАЛ методами ЛЮМ и ПЦР микобактерии выявлены не были. Таким образом лекарственная устойчивость не была известна. Лечение до операции не проводилось в связи с неустановленным диагнозом.

С лечебно-диагностической целью 28.05.2014 года проведено оперативное вмешательство: VATC резекция части средней доли и удаление предтрахеобронхиальных лимфоузлов справа (Хирург: Бижанов А.Б. Время операции - 1 час 5 минут. Кровопотеря - 10 мл. Гемотрансфузий не было).

Выполнена боковая миниторакотомия в V м/реберье справа (5.0 см). При осмотре плевральная полость свободна. В легком пальпируется мелкоочаговая диссеминация, больше выраженная в верхней доле. Внутригрудные лимфатические узлы 2, 4 группы увеличены до 2.0 см. Удалены увеличенные до 2.0 см предтрахеобронхиальные лимфатические узлы. На часть средней доли, с патологией наложен аппарат УО-40, препарат удален. Механический шов на легком укреплен проленом 4,0 на атравматической игле. Произведен гемостаз,

достигнут аэростаз. Установлено два дренажа. Послойно наложены швы на рану. Кожа ушита косметически.

В макропрепарате на разрезе визуализируется мелкоочаговая диссеминация. Гистологическое заключение: Морфологические изменения не позволяют исключить микобактериоз.

Через два дня после операции получены данные исследования операционного материала методом ПЦР (ТВ-Биочип): выявлено ДНК *M.avium*, лекарственная устойчивость не выявлена.

Эти данные позволили назначить лечение: кларитромицин 0.5 г/сут, рифабутин 0.3 г/сут, протионамид 0.75 г/сут.

Послеоперационный период без осложнений. Два дренажа удалены через три дня после резекции. На рентгенограмме, выполненной спустя две недели, визуализируются расправленное правое оперированное легкое и отсутствие признаков очагово-инфильтративных и деструктивных изменений (Рисунок 52).

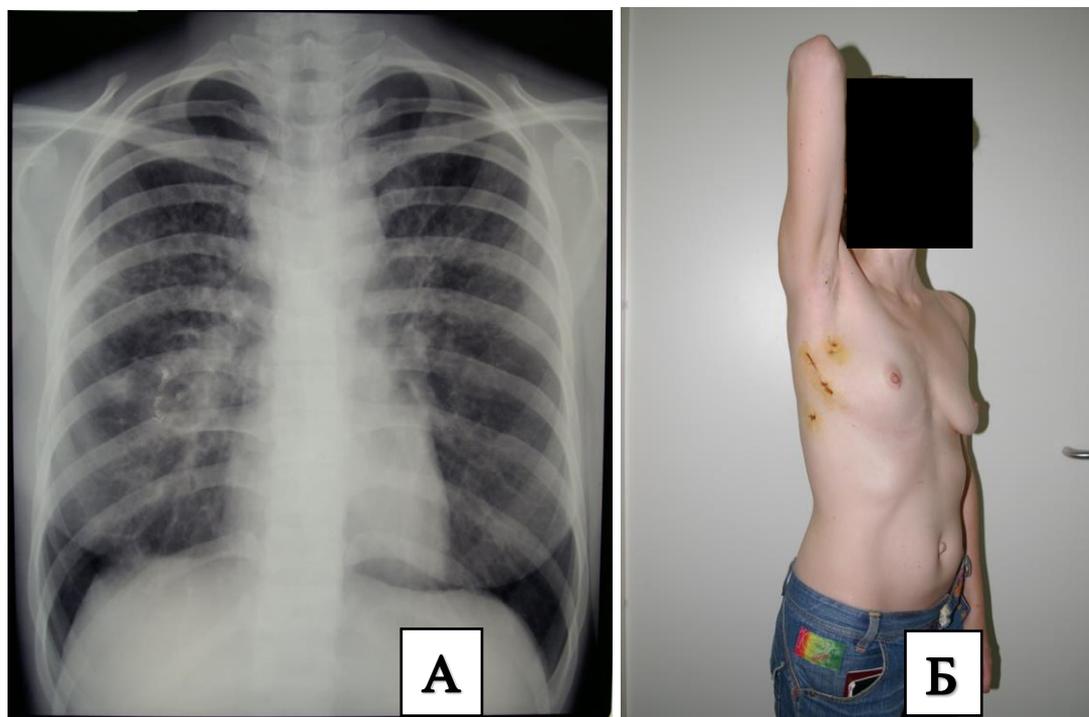


Рисунок 52, А - Мелкоочаговая диссеминация по всем легочным полям. Увеличение ВГЛУ. Состояние после резекции правого легкого. Правое легкое расправлено. Б -Послеоперационный рубец больной П. при выписке.

Заживление раны происходило per primae (Рисунок 52).

В послеоперационном периоде достигнуто абациллирование мокроты.

Спустя 3 недели после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана для продолжения лечения в ПТД по месту жительства.

При ежегодных обследованиях в течении шести лет (до 22.01.2021 – дата последнего) пациентка отмечала хорошее самочувствие. Обострений не было. Снята с учета. Работает.

Частота использования различных химиопрепаратов в схемах лечения до операции у больных различных групп представлена на Таблице 39.

Таблица 39 - применяемые препараты до операции в зависимости от группы больных

Препарат	Группа больных			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Стрептомицин	2 (10,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,134
Изониазид	11 (55,0)	13 (59,1)	1 (2,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
Рифампицин	12 (60,0)	9 (40,9)	0 (0,0)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
Этамбутол	10 (50,0)	16 (72,7)	7 (17,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 = 0,017 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
Пиразинамид	12 (60,0)	18 (81,8)	39 (97,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001
Фторхинолоны	3 (15,0)	13 (59,1)	39 (97,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2 = 0,003 pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
Фторхинолон	1 (33,3)	4 (30,8)	4 (10,3)	0,374
	2 (66,7)	9 (69,2)	33 (84,6)	
	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)	
Этионамид/ протионамид	2 (10,0)	4 (18,2)	19 (47,5)	0,004* pГруппа 1 – Группа 3 = 0,012 pГруппа 2 – Группа 3 = 0,044
Циклосерин	2 (10,0)	5 (22,7)	35 (87,5)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
ПАСК	0 (0,0)	5 (22,7)	34 (85,0)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2 = 0,023 pГруппа 1 – Группа 3 < 0,001 pГруппа 2 – Группа 3 < 0,001

Продолжение Таблицы 39

Капреомицин	0 (0,0)	5 (22,7)	24 (60,0)	< 0,001* РГруппа 1 – Группа 2=0,023 РГруппа 1 – Группа 3<0,001 РГруппа 2 – Группа 3=0,010
Терилизидон	1 (5,0)	1 (4,5)	4 (10,0)	0,660
Амикацин	2 (10,0)	1 (4,5)	5 (12,5)	0,600
Канамицин	1 (5,0)	3 (13,6)	6 (15,0)	0,521
Линезолид	1 (5,0)	1 (4,5)	6 (15,0)	0,295
Рифабутин	2 (10,0)	4 (18,2)	5 (12,5)	0,719
Амоксициллин клавулановой кислотой	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	0,588
Бедаквилин	0 (0,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,251
Кларитромицин	4 (20,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,009* РГруппа 1 – Группа 3=0,010
Азитромицин	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,061

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из данных Таблицы 39, частота применения до операции таких препаратов, как изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида, фторхинолонов, этионамида/протионамида, циклосерина, ПАСК, капреомицина, кларитромицина имела достоверные различия в разных группах больных ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,004$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,009$ соответственно). При этом частота применения до операции таких препаратов, как стрептомицина, фторхинолона, терилизидона, амикацина, канамицина, линезолида, рифабутина, амоксициллина с клавулановой кислотой, бедаквилина, азитромицина не имела достоверных различий в зависимости от группы больных ($p = 0,134$, $p = 0,374$, $p = 0,660$, $p = 0,600$, $p = 0,521$, $p = 0,295$, $p = 0,719$, $p = 0,588$, $p = 0,251$, $p = 0,061$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

На Таблице 40 видно, как изменилась схема назначений химиотерапии после уточнения диагноза, благодаря результатам микробиологического исследования операционного материала.

Таблица 40 - Схема антибактериальной терапии у больных второй группы

Срок лечения до операции (дни)	Антимикробная терапия до операции (г/сутки)	Антимикробная терапия после операции (г/сутки)	Срок лечения после операции (дни)
115	H 0.6, Rb 0.3, E 1.2, Z 1.5	H 0.6, R 0.6, Am 1.0, Z 1.55, E 1.2	365
385	Z 1.5, Mfx 0.4, Pt 0.5, Cs 0.5, Km 1.0	Am 1.0, H 0.6, R 0.6, Z 1.5, E 1.2, Lfx 0.75	360
630	H 0.6, Rb 0.3, E 1.2, Z 1.5, Lfx 0.75, Trd 0.75	Rb 0.3, Z 1.55, Mfx 0.4, Cl 1.0, Lzd 0.6, Cs 0.5	730
222	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5	H 0.6, Rb 0.3, Z 1.5, Am 1.0	366
1825 (пациент прерывал лечение)	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5	H 0.45, R 0.45, E 1.2, Lfx 0.75, Z 1.0, Pt 0.5	761
248	S 1.0, H 0.6, E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4	R 0.15, E 1.6, H 0.5, Mfx 0.4, Am 0.8	364
395	E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4, Pt 0.5, Cs 0.75, PAS 9.0, Cm 0.5	Z 1.0, Cm 0.5, Cs 0.5, Pt 0.5, Lzd 0.6, Mfx 0.4, PAS 9.0	760
246	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5, Cl 0.5	H 0.6, Am 0.75, E 1.2, Cl 1.0	365
185	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5	H 0.6, R 0.45, E 1.2, Z 1.5	365
570	E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4, Cs 0.5, PAS 9.0, Cm 1.0	Z 1.5, E 1.2, PAS 12.0, Lfx 0.75, Cs 0.5, Cm 1.0	360
	Отсутствие лечения	H 0.6, Z 1.5, R 0.6, E 1.2	365
	Отсутствие лечения	H 0.45, Z 1.0, Rb 0.3, E 0.8	366
385	E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4, Pt 0.75, Cs 0.5, PAS 12.0, Km 0.75	Lfx 0.75, Pt 0.75, Z 1.0, Cm 1.0, Cs 0.5	340
558	E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4, Cm 1.0	Am 1.0, PAS 12.0, Z 1.5, Lfx 0.75, Fenazid 0.5	365
79	H 1.2, R 0.45, Mfx 0.4, Lzd 0.6, Rb 0.3, azithromycin 0.5	Cl 0.5, Am 1.0, Trd 0.75, azithromycin 0.5	365
370	Z 1.5, Lfx 0.75, Et 0.7, Cs 0.75, PAS 10.0, Cm 0.5	Pt 0.75, Z 1.5, Cm 1.0, Cs 0.5, Mfx 0.4	360
1076	H 1.2, Lfx 0.75, PAS 12.0, Rb 0.3, azithromycin 0.5	H 0.6, Rb 0.3, Mfx 0.4, PAS 9.0, Lzd 0.6	1070
180	H 1.2, R 0.45, E 1.2, Z 1.5, Km 1.0	Z 1.5, Mfx 0.4, Cs 0.5, Pt 0.75	365
182	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5	Mfx 0.4, H 0.6, E 1.2, Z 1.5, Cl 1.0	543
306	R 0.6, E 1.2, Z 1.5, Lfx 0.75, Am 1.0, Bq	Z 1.5, PAS 12.0, Mfx 0.4, Cs 0.75, Lzd 0.6	566
214	H 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4, Cm 1.0	Mfx 0.4, Z 1.5, Trd 0.75, PAS 12.0, Am 1.0	365
114	S 1.0, H 0.6, E 1.2, Z 1.5, Mfx 0.4	R 0.6, Mfx 0.4, H 0.6, E 1.2, Z 1.5, Cl 1.0	367
	Отсутствие лечения	Rb 0.3, Mfx 0.4, Lzd 0.6	36

Примером изменения схемы лечения после операции, в соответствии с полученными данными о лекарственной чувствительности, может служить нижеизложенное наблюдение.

Больной Ш., 52 лет, длительность заболевания туберкулезом 3 года, поступил в хирургическое отделение клиники фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 30.08.2016г. с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого. Микобактериоз. МБТ (+), НТМБ (+). ЛУ (SHKOfPasEt). Осложнения: ДН – 2ст. Туберкулез левого верхнедолевого бронха (ЛВДБ). Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, компенсированный. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Буллезная эмфизема легких. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Язвенная болезнь в ремиссии. Хронический гастрит. Хронический ларингофарингит. При поступлении жаловался на сухой кашель.

Из анамнеза известно, что изменения впервые выявлены в 2013г. В октябре 2015г. диагностирован сахарный диабет 2 типа, инсулинзависимый. В ноябре 2015г. отмечено ухудшение состояния. С 18.11.15г. лечился по I режиму (H, E, R, Z) в ПТД по месту жительства с диагнозом инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. В мокроте обнаружены КУМ (+++) (люминесцентная микроскопия). В январе 2016г. Получены результаты посева (ВАСТЕС MGIT – 960): МБТ (+) и НТМБ (+), далее выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду, стрептомицину, канамицину, офлоксацину, этионамиду, ПАСК. В связи с этим схема лечения была изменена на пиразинамид – 1,5 г/сут, рифампицин – 0,6 г/сут, амикацин – 1,0 г/сут в\м, левофлоксацин – 0,75 г/сут, этамбутол – 1,2 г/сут, сиртуро по схеме.

При ФБС выявлен активный туберкулез ЛВБД. На фоне лечения отмечена положительная клиническая динамика, однако сохраняется бактериовыделение методом посева. При поступлении на КТ ОГК в в\доле и С6 левого легкого фиброзные каверны (Рисунок 53).

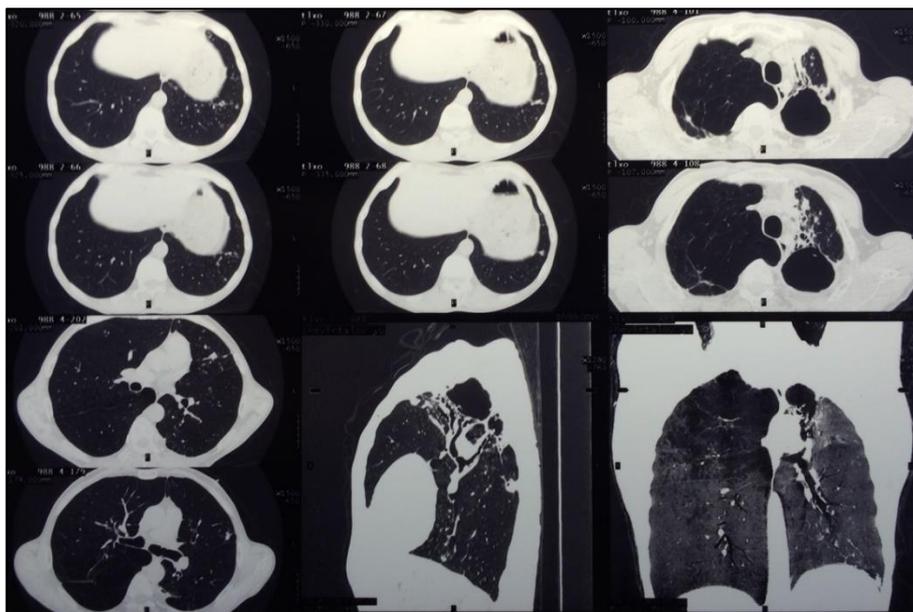


Рисунок 53 - КТ ОГК больного Ш. при поступлении. В С1-2 и С6 левого легкого каверны с толстыми стенками до 3 см в диаметре и множественными очагами отсева вокруг. В в\доле правого легкого на фоне выраженных буллезно-дистрофических изменений определяются крупные очаговые тени

19.09.16г. произведена пневмонэктомия слева (Хирург: Гиллер Д.Б.). Продолжительность операции составила 3ч 5мин, кровопотеря 50,0 мл, гемотрансфузии не проводились.

Доступ - боковая торакотомия в пятом межреберье слева. Плевральная полость субтотально заращена плотными кровоточивыми сращениями. В ходе операции легкое выделено до корня. При дальнейшем осмотре и пальпации: легкое карнифицировано, выявлены каверны до 7 см в диаметре и множественные очаги с локализацией в верхней доле, в средней и нижней долях крупные, местами сливающиеся в конгломераты очагов. Решено выполнить пневмонэктомию. Выделены, перевязаны и пересечены ЛА, ВЛВ, НЛВ. Левый главный бронх в средней части прошит аппаратом УО-40, пересечен и препарат удален. Культия бронха выделена до карины и реампутирована по устью. Бифуркационный дефект ушит отдельными проленовыми узловыми швами (3-0) по методике Д.Б. Гиллера. Ткани средостения над трахеобронхиальным швом и культями сосудов ушиты. Установлен один дренаж. Наложены послойные швы на рану.

В удаленном препарате (Рисунок 54) определялись в верхней доле каверна до 7 см в диаметре с жидким гноем и множественные очаги, в средней доле

крупные очаги, в нижней доле на фоне буллезных изменений туберкулемы до 1,5 см в диаметре и крупные очаги отсева.



Рисунок 54 - Удаленное левое легкое. На разрезе каверна и очаги отсева

Гистология: прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны происходило первичным натяжением.

При микробиологическом исследовании операционного материала выделены МБТ и НТМБ, подтверждена лекарственная устойчивость к изониазиду, стрептомицину, канамицину, офлоксацину, этионамиду, ПАСК.

В послеоперационный период достигнуто абациллирование, подтвержденное многократными исследованиями мокроты методом ЛЮМ.

Принимая во внимание широкую лекарственную устойчивость и остающиеся очаговые изменения в правом легком, риск реактивации и прогрессирования инфекционного процесса по причине перерастяжения оставшегося единственного легкого, пациенту была запланирована и 17.10.16г. выполнена ВАТС отсроченная 4 реберная торакопластика слева по методике Д.Б. Гиллера.

Положение больного на животе, произведен паравертебральный разрез слева (7 см), обнажены ребра. Поднадкостнично резецированы вместе с поперечными отростками I-II ребро полностью, III ребро от позвоночника до передней

подмышечной линии, IV ребро до средней подмышечной линии. Вскрыта плевральная полость, удален экссудат и сгустки фибрина, полость промыта растворами перекиси водорода и хлоргексидина. Один дренаж в плевральную полость. Послойно швы на рану.

Схема лечения была изменена на: пиперазид – 1,5 г\сут, ПАСК – 12,0 г\сут, авелокс – 0,4 г\сут, кансамин – 0,75 г\сут, зивокс – 0,6 г\сут в\в.

В послеоперационный период возникло осложнение: хроническая эмпиема без бронхиального свища, что потребовало выполнения 23.12.2016г. Реторакомиопластики слева (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность операции составила 2ч 5мин, кровопотеря 400,0 мл, гемотрансфузии не проводились).

В положении больного на животе выполнен паравертебральный разрез слева. Обнажены ребра. Поднадкостнично резецированы над полостью вместе с поперечными отростками 5-10 ребра до передней подмышечной линии. Удалены регенераты 2-4 ребер над полостью. Вскрыта остаточная плевральная полость, удален экссудат и сгустки фибрина, выполнен кюретаж стенок эмпиемы. Из стенки эмпиемы выкроены два лоскута на питающей ножке, отсечены по верхнему, нижнему и переднему краям. Полость промыта растворами перекиси водорода и хлоргексидина. Два дренажа в плевральную полость. Послойно швы на рану.

Послеоперационный период адекватный. Заживление раны per prima. На обзорной Rg ОГК через 3 недели после реторакомиопластики (Рисунок 55), левый, гомогенно затемненный гемиторакс деформирован за счет торакопластики. Отмечалось незначительное смещение органов средостения влево. В единственном оставшемся легком очагово-инфильтративных изменений не выявлено.

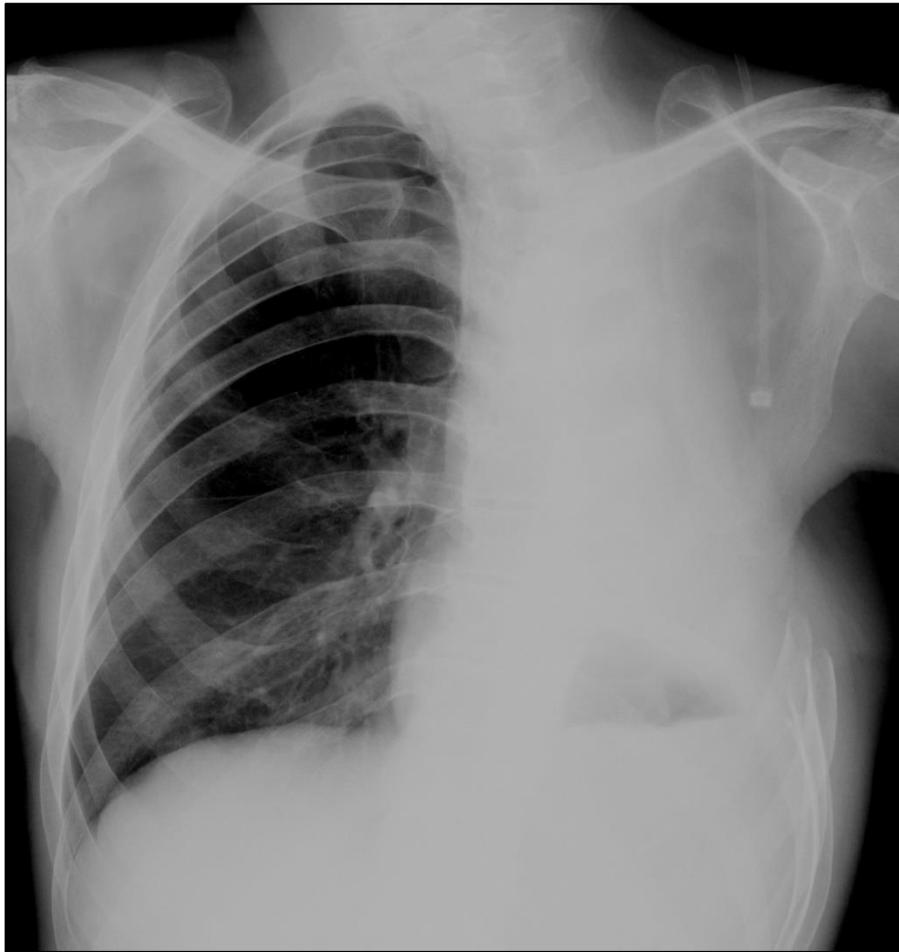


Рисунок 55 - Обзорная Rg ОГК пациента Ш. при выписке. Состояние после пневмонэктомии и торакопластики слева. Левый, гомогенно затемненный гемиторакс деформирован за счет торакопластики. Отмечалось незначительное смещение органов средостения влево. В единственном оставшемся легком очагово-инфильтративных изменений не выявлено. ВГЛУ не увеличены

Спустя 25 дней после последней операции пациент был выписан со значительным улучшением (БК-КВ-) на дальнейшее лечение в ПТД по месту жительства.

Через 2 года при КТ легких у больного выявили инфильтрат в верхней доле единственного легкого без распада (Рисунок 56) и бактериовыделения.

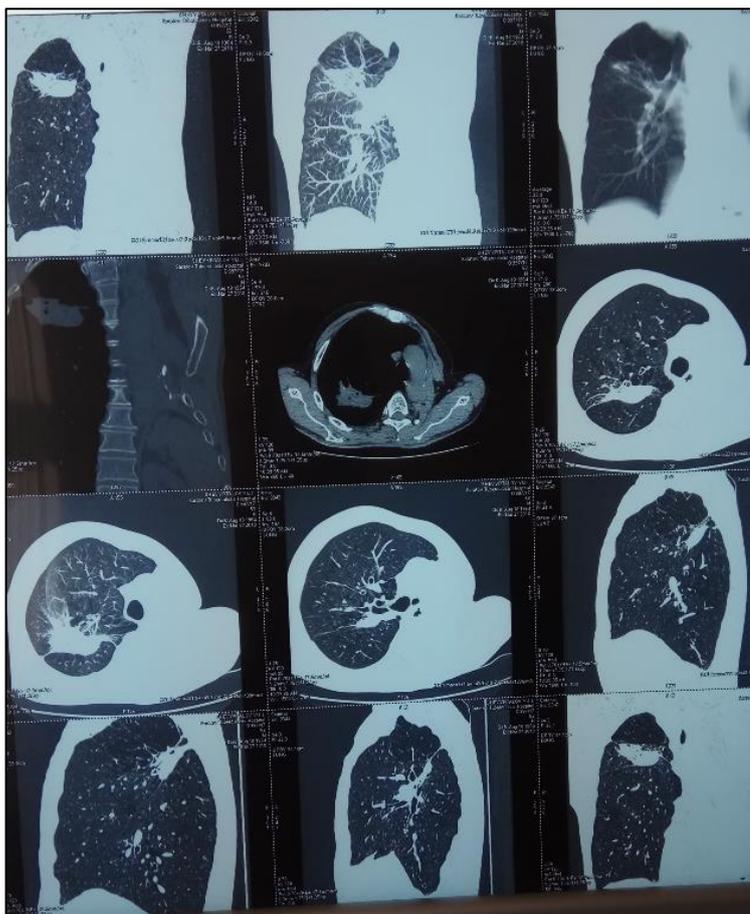


Рисунок 56 - КТ легких больного Ш. спустя 2 года после оперативного вмешательства. Инфильтрат без распада в верхней доле правого легкого

После курса антибактериальной терапии процесс стабилизировался.

При явке на контроль через 1, 2, 3 и 4 года 4 месяца после завершения хирургического лечения у больного наблюдалось хорошее состояние, незначительное повышение толерантности к физической нагрузке. Состоит на учете у фтизиатра. Не работает. Рентгенологически без признаков рецидивирования.

Нами был выполнен анализ длительности терапии до операции тем больным, у которых совпали дооперационный и послеоперационный диагнозы (Таблица 41, Рисунок 57), а также отдельно выполнен анализ длительности терапии до операции всем больным, которым проводилось лечение до операции (Таблица 42, Рисунок 58).

Длительность терапии до операции в различных группах больных имела достоверные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) (Таблица 41).

Таблица 41 – Анализ длительности терапии до операции у больных с верным предоперационным диагнозом

Показатель	Категории	Длительность терапии до операции (дней)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа больных	Группа 1	305	261 – 358	10	< 0,001* P _{Группа 3 – Группа 1} < 0,001
	Группа 2	277	185 – 436	11	
	Группа 3	735	390-1100	40	P _{Группа 3 – Группа 2} < 0,001

* – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

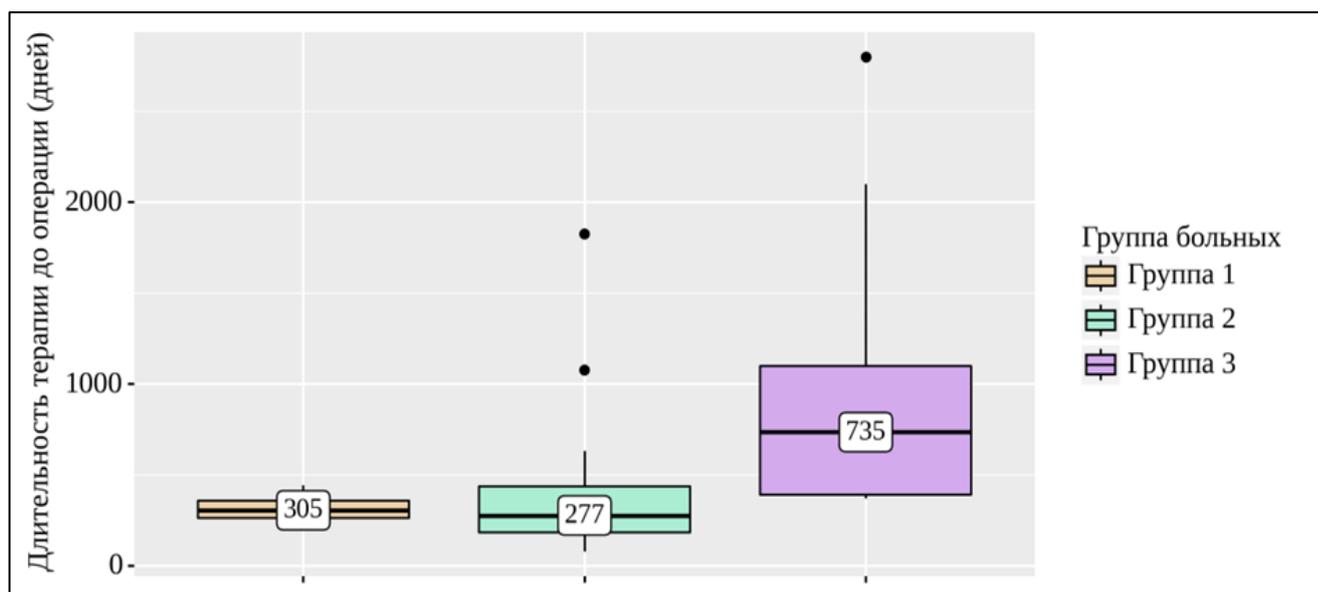


Рисунок 57 – Анализ длительности терапии до операции длительности терапии до операции у больных с верным предоперационным диагнозом

Таблица 42 – Анализ длительности терапии до операции в зависимости от группы больных

Показатель	Категории	Длительность терапии до операции (дней)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа больных	Группа 1	156	90 – 245	16	< 0,001* P _{Группа 3 – Группа 1} < 0,001
	Группа 2	306	185 – 395	20	
	Группа 3	735	390 – 1100	40	P _{Группа 3 – Группа 2} < 0,001

* – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 42 демонстрирует статистически достоверные различия в длительности терапии до операции в зависимости от группы больных ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

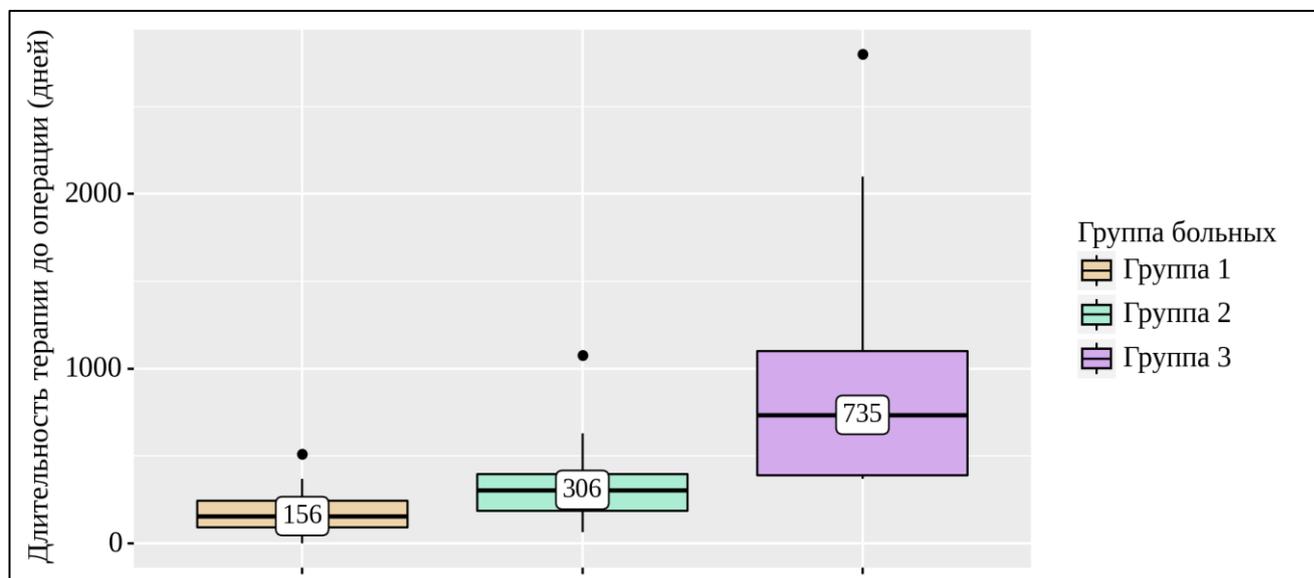


Рисунок 58 – Анализ длительности терапии до операции в зависимости от группы больных

В группах 1 и 2 после операции преобладала индивидуальная химиотерапия в зависимости от вида НТМБ и известной ЛУ. У двоих пациентов 1 группы, получавших после операции I и II режим стандартной химиотерапии, были выделены *M. fortuitum* с предположительно сохраненной устойчивостью [9, 24, 98, 99], в дальнейшем у них не наблюдалось рецидивов. В группе сочетания туберкулеза и микобактериоза легких, в соответствии с рекомендациями [9, 98, 99], режим химиотерапии подбирался на основе туберкулезного компонента и в дальнейшем корректировался, при получении данных о НТМБ после операции. Мы старались дополнять стандартные схемы противотуберкулезной терапии назначением кларитромицина, амикацина. Таким образом, индивидуальную терапию получало 13 (59,1%) оперированных больных, I режим – 2 (9,1%), II режим – 2 (9,1%) и IV режим 5 (22,7%). В третьей группе подавляющее большинство больных получало противотуберкулезную химиотерапию по 5 режиму 37 (92,5%), индивидуальная терапия была назначена 3 (7,5%) пациентам.

Таблица 43 - Режим химиотерапии после операции в зависимости от группы больных

Показатель	Категории	Группа больных			p
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Режим химиотерапии после операции	I режим	1 (5,0%)	2 (9,1%)	0	< 0,001* pГруппа 2 – Группа 3<0,001
	II режим	1 (5,0%)	2 (9,1%)	0	
	IV режим	0	5 (22,7%)	0	
	V режим	0	0	37 (92,5%)	
	Индивидуальная терапия	18 (90,0%)	13 (59,1%)	3 (7,5%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении режима химиотерапии после операции в зависимости от группы больных, установлены существенные различия ($p < 0,001$) (Таблица 43, Рисунок 59) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

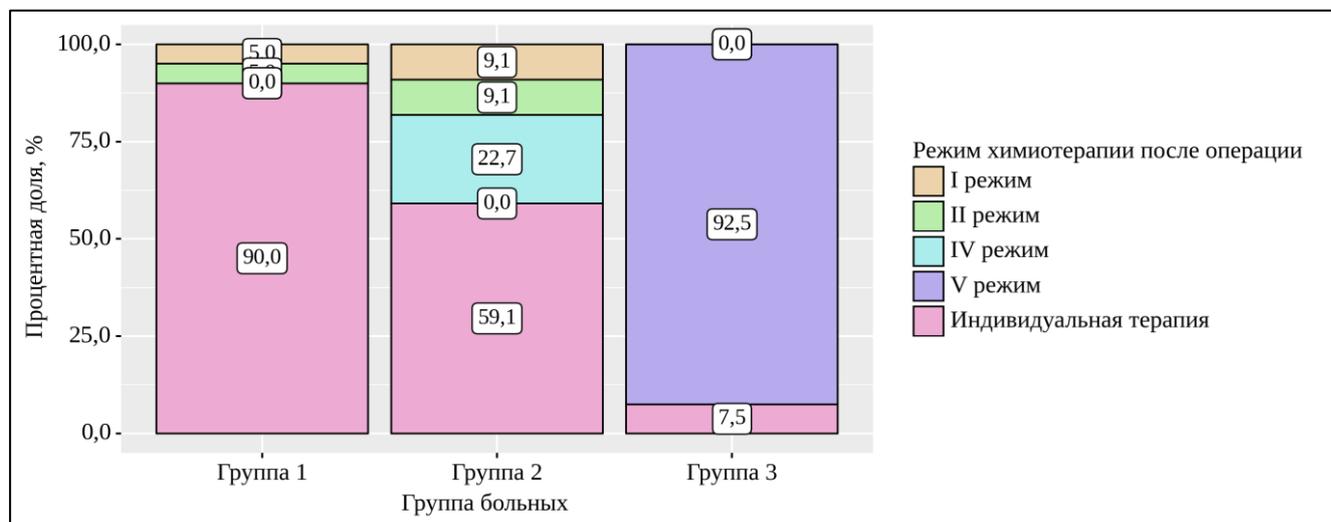


Рисунок 59 - Режим химиотерапии после операции в зависимости от группы больных

Нами был проведен анализ послеоперационной противомикробной терапии в зависимости от группы оперированных больных (Таблица 44).

Таблица 44 - Послеоперационная противомикробная терапия в зависимости от группы больных

Препарат	Группа больных			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Стрептомицин	20 (100,0%)	22 (100,0%)	40 (100,0%)	-
Изониазид	11 (55,0%)	11 (50,0%)	0 (0,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3<0,001
Рифампицин	7 (35,0%)	6 (27,3%)	0 (0,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,001
Этамбутол	6 (30,0%)	10 (45,5%)	4 (10,0%)	0,006* pГруппа 2 – Группа 3=0,004
Пиразинамид	15 (75,0%)	17 (77,3%)	39 (97,5%)	0,018* pГруппа 1 – Группа 3=0,019 pГруппа 2 – Группа 3=0,020
Фторхинолоны	12 (60,0%)	15 (68,2%)	40 (100,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3<0,001
Фторхинолон	8 (61,5%)	5 (33,3%)	8 (20,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001
	3 (23,1%)	10 (66,7%)	32 (80,0%)	
	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Этионамид/протионамид	6 (30,0%)	5 (22,7%)	17 (42,5%)	0,263
Циклосерин	1 (5,0%)	7 (31,8%)	30 (75,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2=0,027 pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,002
Терилизидон	0 (0,0%)	2 (9,1%)	7 (17,5%)	0,117
Амикацин	6 (30,0%)	8 (36,4%)	13 (32,5%)	0,905
ПАСК	1 (5,0%)	6 (27,3%)	21 (52,5%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001
Капреомицин	2 (10,0%)	5 (22,7%)	15 (37,5%)	0,041*
Канамицин	2 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (5,0%)	0,323
Линезалид	1 (5,0%)	4 (18,2%)	25 (62,5%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,003
Рифабутин	8 (40,0%)	5 (22,7%)	2 (5,0%)	0,003* pГруппа 1 – Группа 3=0,002
Имипенем	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,208
Амоксициллин клавулановой кислотой ^c	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	0,588
Бедаквилин	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (37,5%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 3=0,003 pГруппа 2 – Группа 3=0,003
Кларитромицин	14 (70,0%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	< 0,001* pГруппа 1 – Группа 2=0,003 pГруппа 1 – Группа 3<0,001 pГруппа 2 – Группа 3=0,003
Азитромицин	1 (5,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0,375
Феназид	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0,251

* – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 44 демонстрирует достоверные различия между различными группами больных по частоте применения после операции изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразиинамида, фторхинолонов, фторхинолона, циклосерина, ПАСК, капреомицина, линезалида, рифабутина, бедаквилина, кларитромицина ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,006$, $p = 0,018$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,041$, $p < 0,001$, $p = 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: *Хи-квадрат Пирсона*). А также отсутствие достоверных различий по частоте применения после операции этионамида/протионамида, терилизидона, амикацина, канамицина, имипенема, амоксициллина с клавулановой кислотой, азитромицина, феназида в различных группах больных ($p = 0,263$, $p = 0,117$, $p = 0,905$, $p = 0,323$, $p = 0,208$, $p = 0,588$, $p = 0,375$, $p = 0,251$ соответственно) (используемые методы: *Хи-квадрат Пирсона*).

Нами был выполнен анализ продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии в зависимости от группы больных (Таблица 45, Рисунок 60).

Таблица 45 – Анализ продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии в зависимости от группы больных

Показатель	Категории	Продолжительность послеоперационной антибактериальной терапии (дней)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа больных	Группа 1	366	350 – 398	20	< 0,001* p _{Группа 3 – Группа 2} < 0,001
	Группа 2	367	365 – 613	23	
	Группа 3	360	360 – 365	40	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлены существенные различия между продолжительностью послеоперационной антибактериальной терапии в различных группах больных ($p < 0,001$) (используемый метод: *Критерий Краскела–Уоллиса*).

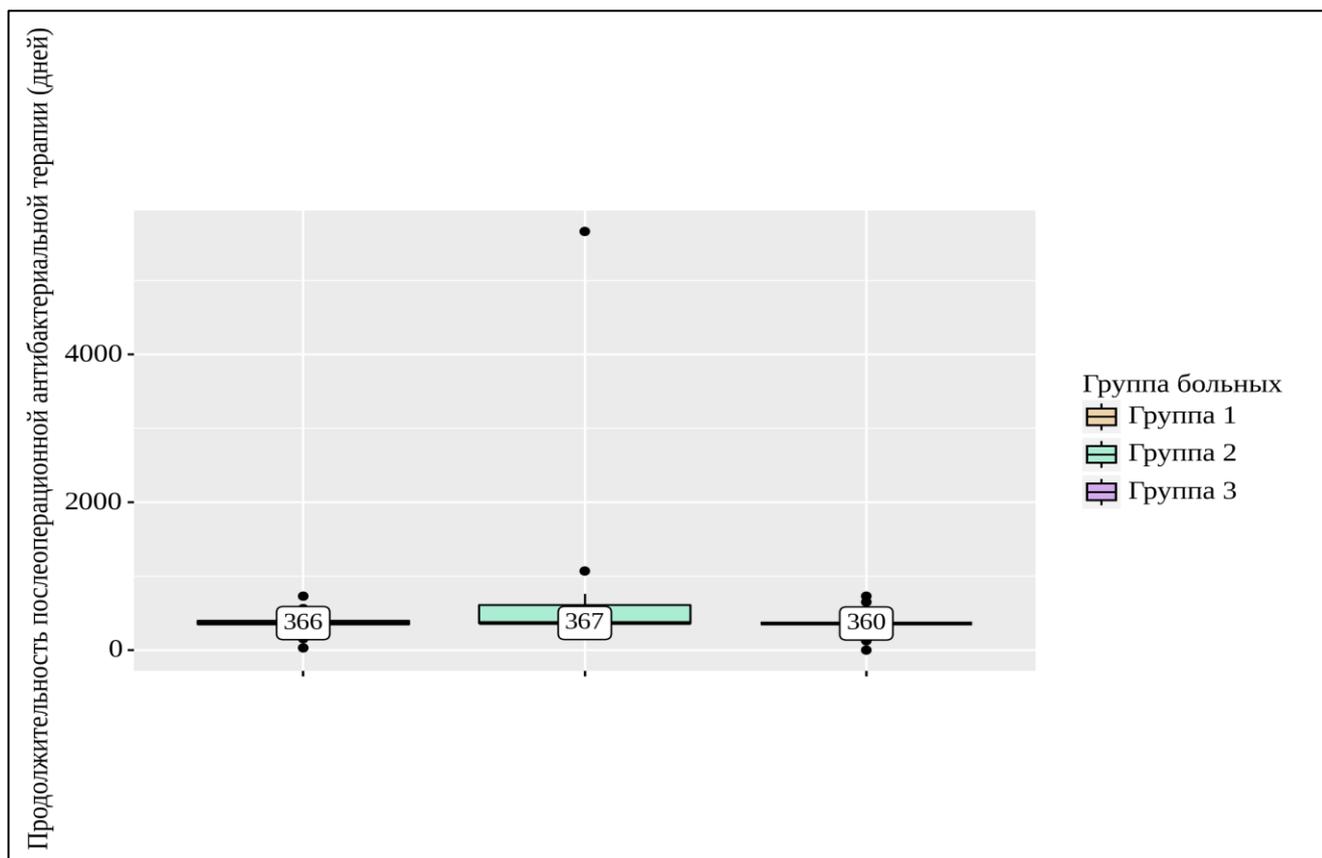


Рисунок 60 – Анализ продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии в зависимости от группы больных

Нами выполнен анализ видов побочных эффектов лекарств в зависимости от группы больных (Таблица 46, Рисунок 61).

Таблица 46 – Анализ видов побочных эффектов лекарств в зависимости от группы больных

Виды лекарственных осложнений	Группа больных			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Гепатотоксические реакции	4 (50%)	7 (53,8%)	13 (50,0%)	0,007*
Вестибулопатии	1 (12,5%)	1 (7,7%)		
Кожно-аллергические	0	2 (15,4%)	7 (26,9%)	
Невропатия	2 (25,0%)	1 (7,7%)	2 (7,7%)	
Снижение зрения	0	1 (7,7%)	0	
Снижение слуха	1 (12,5%)	0	3 (11,5%)	
Поражение ЖКТ	0	1 (7,7%)	1 (3,8%)	
Всего больных с лекарственными осложнениями	5 (20%)	11 (47,8%)	24 (60%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Статистически достоверна различная частота встречаемости побочных эффектов химиопрепаратов в анализируемых группах больных ($p=0,007$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

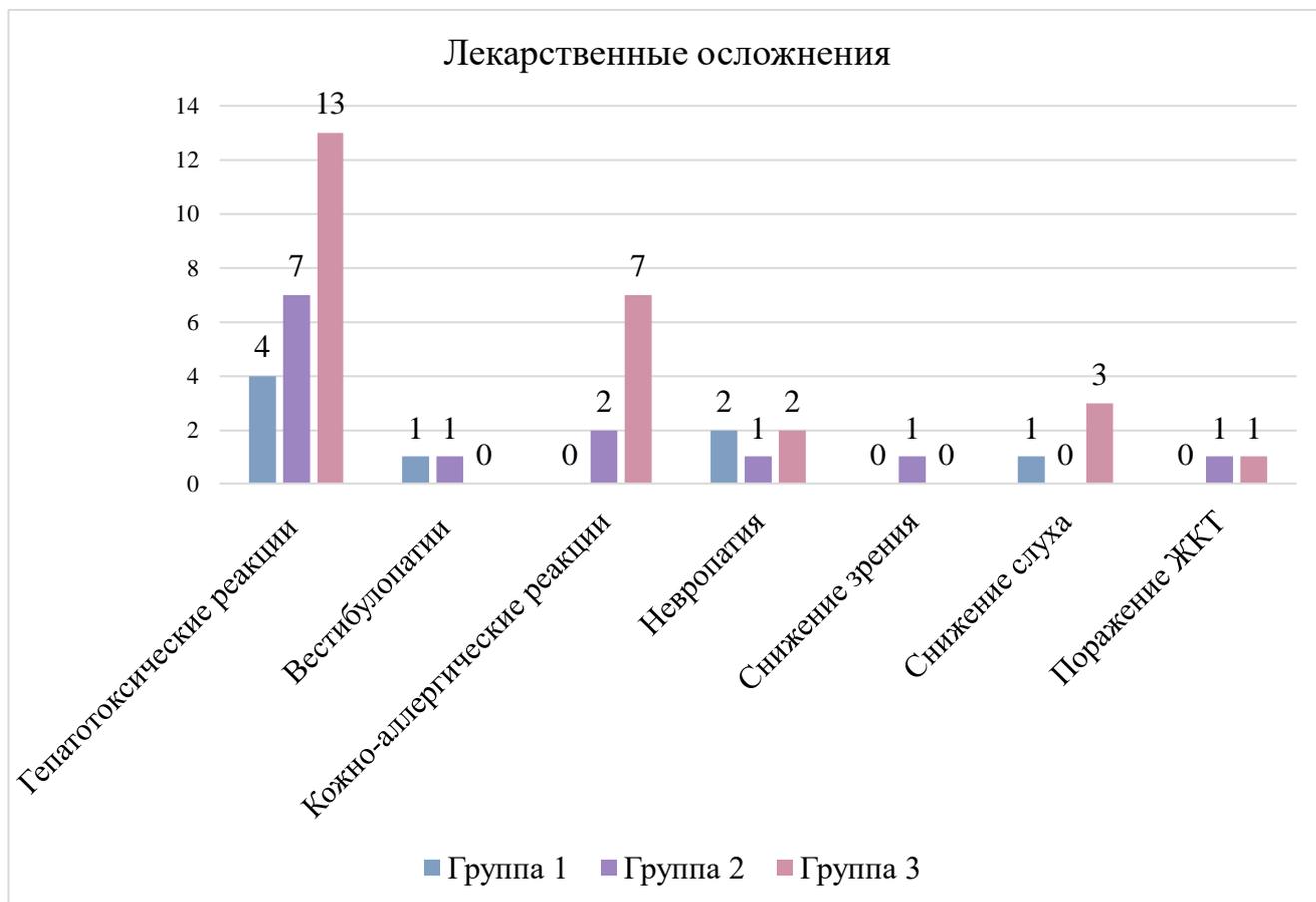


Рисунок 61 – Анализ видов побочных эффектов лекарств в зависимости от группы больных

5.1. Резюме

В послеоперационном периоде главное внимание уделялось: предотвращению развития неспецифических осложнений, в том числе инфекционных, со стороны операционной раны, дыхательных путей и плевральной полости; быстрому расправлению оставшейся после резекции легочной ткани; профилактике легочно-плевральных осложнений; предотвращению послеоперационного рецидива/реактивации микобактериального и/или

туберкулезного процессов; предотвращению нарушения функционирования жизненно-важных органов и систем.

Дренирование по Бюллау проводилось в течение 1-2 суток после операции при частичных резекциях и в течение 12 часов при пневмон- и плевропневмонэктомиях.

Затем дренаж использовался для местного обезболивания и регионарной антибактериальной терапии. Для этого внутривлебрально вводился раствор наропина и антибиотиков с учетом индивидуальной лекарственной устойчивости. После пневмонэктомии регионарная антибактериальная терапия продолжалась до трех недель.

Профилактика гиповолемических нарушений выполнялась достаточно редко, поскольку средняя величина кровопотери во время операции у наших больных составила 90 ± 60 мл.

Послеоперационное ведение включало в себя продолжение химиотерапии с ее коррекцией при появлении новых данных о ЛУ после исследования послеоперационного материала. При назначении химиотерапии больным с туберкулезом в период с 2013г. по 2014г. придерживались приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», а в период с 2015г. по 2017г. противотуберкулезная химиотерапия проводилась в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [48, 50].

У больных 1 группы схема лечения микобактериоза легких определялась данными о видовой принадлежности возбудителя и данными теста лекарственной устойчивости с учетом рекомендаций ATS и IDSA, BTS.

В группе сочетания туберкулеза и микобактериоза легких режим химиотерапии подбирался на основе туберкулезного компонента и в дальнейшем корректировался, при получении данных о НТМБ после операции, стандартные

схемы противотуберкулезной терапии дополняли чаще всего назначением кларитромицина, амикацина. Индивидуальный режим химиотерапии получали 13 (59,1%) больных второй группы, I режим – 2 (9,1%), II режим – 2 (9,1%) и IV режим 5 (22,7%).

В третьей группе подавляющее большинство больных получало противотуберкулезную химиотерапию по 5 режиму - 37 (92,5%), индивидуальная терапия была назначена 3 (7,5%) пациентам.

ГЛАВА 6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Эффективность лечения оценивалась по таким показателям как частота интра и послеоперационных осложнений, 30-дневная летальность, смертность в отдаленный период, процент рецидивов, конверсия мокроты.

Неэффективным считалось лечение, в результате которого не была достигнута конверсия мокроты и/или наступил летальный исход и/или не достигнуто закрытие полостей распада вследствие туберкулёза или микобактериоза легких.

В 1 группе не наблюдались интраоперационные осложнения.

В 2 группе у 2 (8,7%) пациентов возникли интраоперационные осложнения. У одного пациента в ходе пневмонэктомии частично вскрыта полость эмпиемы с гнойным содержимым, у другого пациента в ходе отсроченной торакопластики точно вскрыта плевральная полость.

В 3 группе у 5 (12,5%) пациентов возникли интраоперационные осложнения. У 4 была точно вскрыта плевральная полость, у 1 пациента - полость эмпиемы. В дальнейшем, через 4 месяца, у этого больного развилась послеоперационная эмпиема плевры, в дальнейшем санированная дренированием (Таблица 47, Рисунок 62).

Таблица 47 - Характер интраоперационных осложнений в анализируемых группах больных

Показатель	Категории	Заключительный диагноз			p
		1 Группа	2 Группа	3 Группа	
Интраоперационные осложнения	Отсутствие	20 (100%)	21 (91,3%)	35 (87,5%)	0,488
	Вскрытие плевральной при торакопластике	0	1 (4,3%)	4 (10,0%)	
	Вскрытие полости эмпиемы	0	1 (4,3)	1 (2,5%)	

Анализ интраоперационных осложнений в зависимости от заключительного диагноза не установил значимых различий между анализируемыми группами ($p=0,488$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

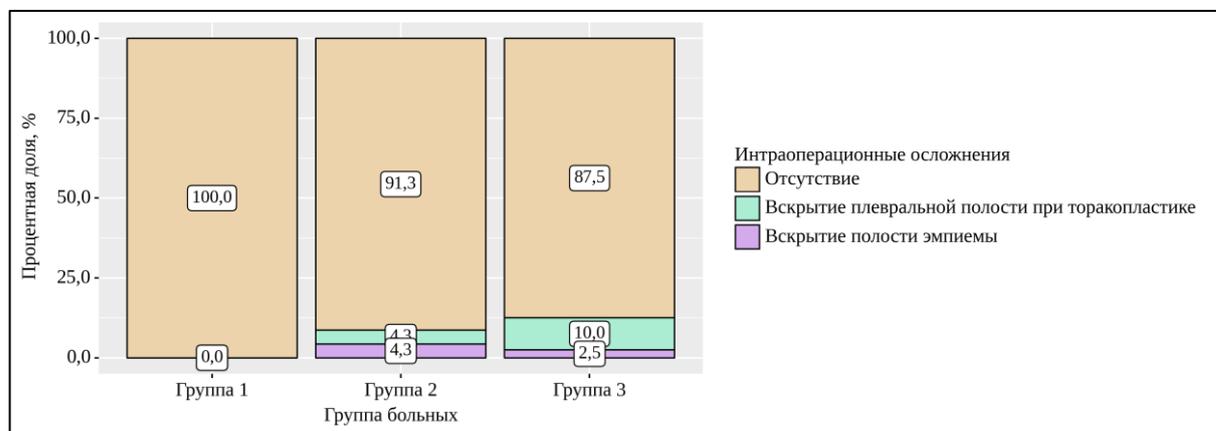


Рисунок 62 - Характер интраоперационных осложнений в анализируемых группах больных

Если вскрытие плевральной полости при торакопластике не повлияло в последующем на развитие послеоперационных осложнений, то вскрытие эмпиемы у 1 больного второй группы отразилось на его послеоперационном периоде. Через 12 дней после операции у этого пациента развилась эмпиема плевры и еще через месяц сформировался бронхо-плевральный свищ. Примером связи интраоперационного и послеоперационного осложнения может служить следующее наблюдение.

Больной Е., 39 лет, поступил в ТЛХО УКБ Фтизиопульмонологии 07 октября 2015 года. с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого, осложненный эмпиемой плевры справа. Каверна верхней доли слева. Микобактериоз.

Осложнения: ДН III ст. Кахексия (Р-160, В-45). Эмпиема плевры справа с бронхиальным свищом. Сопутствующий: Хронический бронхит. ХОБЛ. Лёгочное сердце.

Из анамнеза известно, что туберкулез легких выявлен в январе 2011 года при флюорографическом обследовании. Лечился стационарно и амбулаторно ПТП

первого ряда (Н, R, Z, E) по месту жительства в течении 5 лет с отрицательной динамикой при последнем обострении. Лечение не прерывал.

Микробиологические методы исследования мокроты были отрицательны, при ЛЮМ и посеве КУМ и микобактерии обнаружены не были. Таким образом получить данные о лекарственной устойчивости не представлялось возможным.

По данным обзорной КТ ОГК (Рисунок 63, А, Б) от 09.09.2015 Правое легкое разрушено. Определяются полости множественных каверн с толстыми стенками, полость эмпиемы. В левом легком определяются очаговые тени, фиброз.

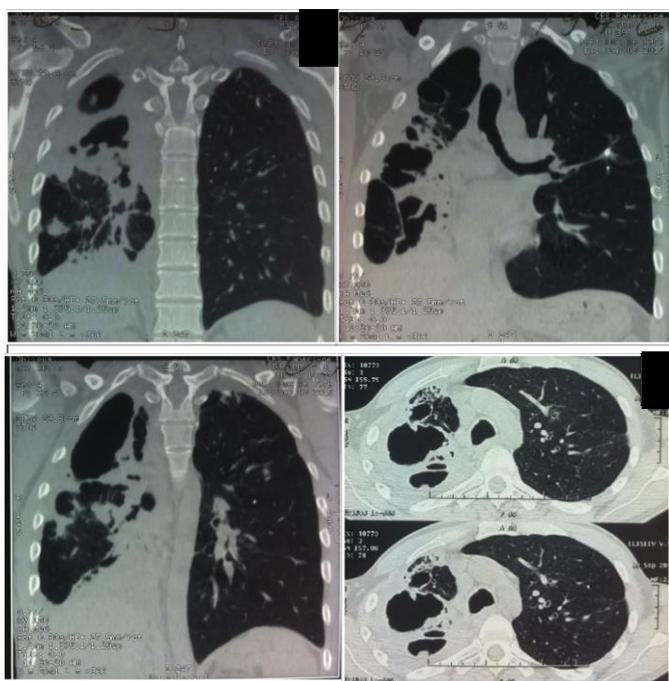


Рисунок 63 – КТ ОГК больного Е. до операции.

В правом легком множественные полости распада с толстыми стенками, полость эмпиемы. В левом легком определяются очаги, фиброз

12.10.15 выполнена операция: плевропневмонэктомия справа. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции составило 3 часа 45 мин. Кровопотеря - 750 мл. Гемотрансфузии не проводились).

Боковая торакотомия выполнена в V м/реберье справа. Визуальный осмотр плевральной полости выявил наличие крайне кровоточивых сращений каменистой плотности. Легкое выделено экстраплеврально и поднадкостнично вместе с мешком эмпиемы до заднего синуса, при этом частично вскрыта полость эмпиемы с гнойным, зловонным содержимым. При пальпации легкое карнифицировано,

в нем флюктуируют множественные каверны. Лимфатические узлы корня легкого и средостения (7, 8, 9 группы) увеличены до 4 см и резко уплотнены – иссечены в ходе операции. Выделены, перевязаны и пересечены ПЛА и НЛВ правого легкого. ПГБ выделен, прошит механическим швом в средней части, пересечен. После пересечения всех элементов корня, ретроградно, с большими техническими трудностями, иссечен эмпиемный мешок в заднем синусе и легкое удалено с мешком эмпиемы одним блоком. Выполнена резекция культи ПГБ по устью и трахео - бронхиальный дефект ушит, используя методику Д.Б. Гиллера. Проведена плевризация корня правого легкого. Установлен дренаж в плевральную полость. Послойное ушивание раны.

В удаленном правом легком визуализировались множественные фиброзные каверны, мешок эмпиемы. Гистологическое заключение: Фиброзно-кавернозный туберкулез.

Операционный материал (содержимое каверн) отправлен на микробиологическое исследование. Методом ЛЮМ выявлено 10 КУМ, посев на плотные питательные среды показал рост 1 КОЕ НТМБ. Полученные данные дали основание для изменения режима химиотерапии на IV. Таким образом послеоперационное лечение включало в себя: хайлефлоркс - 1200 мг/сут, пипразинамид – 1,0 мг/сут, протионамид - 500 мг/сут, т изониазид – 450 мг/сут; рифампицин – 450 мг/сут.

В послеоперационном периоде на 12 день развилась эмпиема плевры справа, через месяц бронхо-плевральный свищ культи главного бронха. Проводилось комплексное лечение, включающее в себя торакоцентез, дренирование плевральной полости справа от 23.10.2015г.

По данным обзорной рентгенографии ОГК больного Е. (Рисунок 64) от 13.01.16г.: Состояние после плевропневмонэктомии справа. Правый гемиторакс заполнен не до конца. На КТ ОГК от 13.01.16г. (Рисунок 65) определялся бронхиальный свищ с уровнем жидкости в правой плевральной полости. Инфильтративный туберкулез верхней доли единственного левого легкого с кавернизацией.

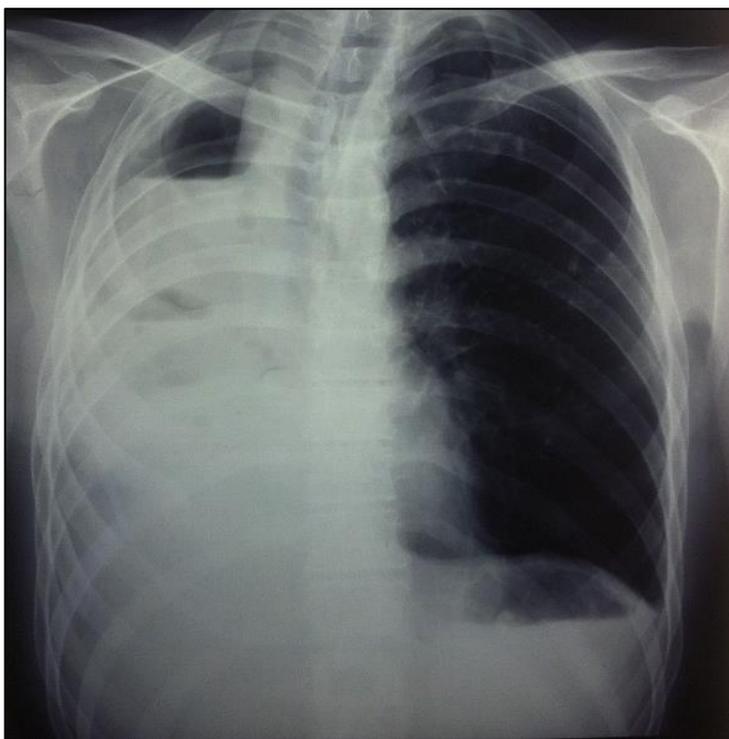


Рисунок 64 - Обзорная рентгенография легких больного Е. Правый гемиторакс заполнен не до конца

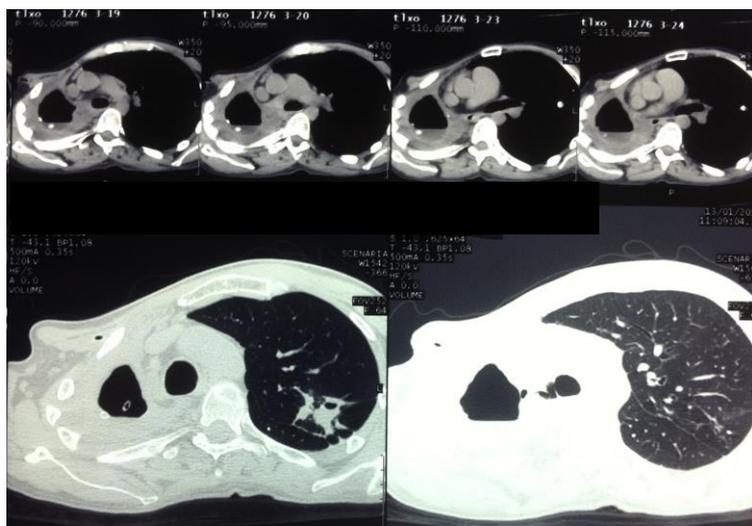


Рисунок 65 - КТ органов грудной клетки больного Е. Бронхиальный свищ с уровнем жидкости в правой плевральной полости. Инфильтративный туберкулез верхней доли единственного левого легкого с кавернизацией

В связи с этим назначена и 25.01.2016 года выполнена 9и реберная торакомиопластика справа. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции - 1 час 40 мин. Кровопотеря - 750 мл. Гемотрансфузий не было).

Для проведения операции пациент уложен на живот. Разрез кожи и подкожной жировой клетчатки выполнялся паравертебрально справа. Полностью

удалены I и II ребра. III, IV, V, VI, VII, VIII и IX ребра резецированы от позвоночника до передней границы остаточной полости. Произведен кюретаж стенок полости эмпиемы. Из стенок эмпиемы с межреберными мышцами выкроены три лоскута, отсечённые по верхней, нижней и передней границам эмпиемы. Полость промыта раствором перекиси водорода и раствором хлоргексидина. Культи правого главного бронха герметична. Один из лоскутов на питающей ножке из межрёберных промежутков подшит к средостению в проекции культи правого главного бронха. Два других лоскута подшиты к средостенной шварте поверх первого. Установлено два дренажа. Рана послойно ушита.

Осложнения в послеоперационный период не наблюдались, дренажи удалены после прекращения экссудации. Через 3 недели после торакомиопластики была выполнена контрольная рентгенография ОГК: гемиторакс справа гомогенно затемнен. Кавернозный туберкулез S1-2 единственного левого легкого с частичным рассасыванием очагов (Рисунок 66).



Рисунок 66 - Обзорная рентгенография больного Е. при выписке.

При выписке в области послеоперационных рубцов воспалительных изменений не определялось (Рисунок 67). В анализах мокроты в послеоперационном периоде методом ЛЮМ: КУМ (-).



Рисунок 67 - Послеоперационные рубцы больного Е. при выписке. А – Вид сзади
Б – Вид спереди

Пациента выписали для наблюдения в противотуберкулезном диспансере через 4 месяца после 9и реберной торакомиопластики. При выписке состояние пациента оценивалось как удовлетворительное.

При контрольных обследованиях в течение 5 лет состояние пациента также оставалось удовлетворительным. В ходе послеоперационной химиотерапии полость деструкции в легком закрылась. Обострений не было. Инвалид 2 группы.

В послеоперационном периоде в 1 группе больных у 2 (10%) , во 2 группе у 4 (17.4%) и в 3 группе у 3 (7.5%) развились осложнения (Таблица 48, Рисунок 68).

Достоверных различий по частоте встречаемости различных послеоперационных осложнений между группами не удалось установить ($p=0,178$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 48 - Послеоперационные осложнения в анализируемых группах больных

Категории	Группа больных			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Отсутствие	18 (90,0%)	19 (82,6%)	37 (92,5%)	0,178
Эмпиема	0	2 (8,7%)	0	
Лигатурный свищ	0	0	1 (2,5%)	
Пневмоторакс или плевральный выпот, требующие дренирования	2 (10,0%)	0	2 (5,0%)	
Интраплевральное кровотечение	0	1 (4,3%)	0	
Остаточная полость	0	1 (4,3%)	0	

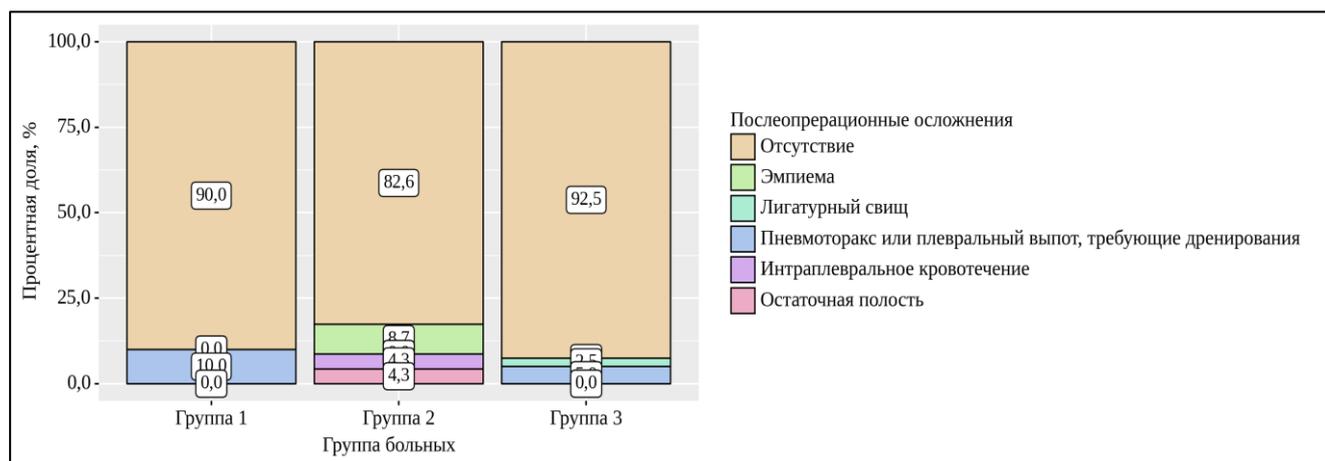


Рисунок 68 - Послеоперационные осложнения в анализируемых группах больных

В 1 группе послеоперационными осложнениями был пневмоторакс у двух больных, потребовавший проведения торакоцентеза в обоих случаях.

Во 2 группе послеоперационными осложнениями в одном случае был пневмоторакс, потребовавший проведения торакоцентеза. У двух пациентов развилась эмпиема плевры. У одной пациентки в течение суток после операции развилось внутривнутриплевральное кровотечение потребовавшее реторакотомии.

В 3 группе послеоперационными осложнениями в одном случае был пневмоторакс, потребовавший проведения торакоцентеза. Также у одного

пациента развился плеврит, также потребовавший проведения торакоцентеза. И еще у одного пациента после отсроченной торакопластики в течение месяца после операции развился лигатурный свищ, который был в дальнейшем иссечен.

Все послеоперационные осложнения были ликвидированы во время пребывания пациента в стационаре в послеоперационный период, послеоперационной летальности не было (Таблица 49).

Таблица 49 - Результаты операций в анализируемых группах при выписке из стационара

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Интраоперационные осложнения	0	2 (8,7%)	5 (12,5%)
Послеоперационные осложнения	2 (10%)	4 (17,4%)	3 (7,5%)
30 -дневная летальность	0	0	0
Эффективность (КВ-, КУМ-) при выписке	20 (100%)	21 (91,3%)	39 (97,5%)

Полным эффектом при выписке из стационара мы считали отсутствие в легких полостей распада (КВ-) и больших остаточных изменений, прекращение бактериовыделения (БК-) с учетом критериев Лазерсона, отсутствие неликвидированных послеоперационных осложнений и клинических проявлений легочной инфекции (Таблица 50, Рисунок 69). Улучшением считалось прекращение бактериовыделения при сохранении деструкции или больших остаточных изменений в легочной ткани противоположного легкого.

Таблица 50 - Эффективность лечения в анализируемых группах при выписке из стационара

Категории	Заключительный диагноз			P
	1 Группа	2 Группа	3 Группа	
Значительное улучшение (БК-,КВ-)	20 (100,0%)	21 (91,3%)	39 (97,5%)	0,273
Улучшение (БК-,КВ+)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	1 (2,5%)	

При оценке хирургических исходов при выписке из стационара в зависимости от заключительного диагноза наименьшая эффективность была

у больных 2 группы, но различия не были статистически значимы ($p=0,273$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

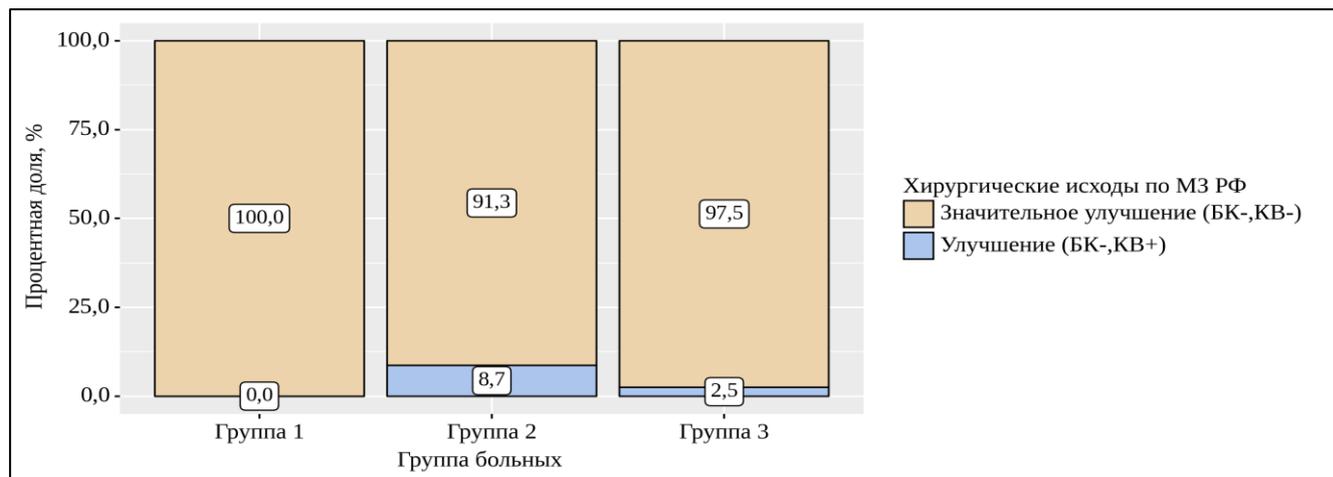


Рисунок 69 - Эффективность лечения в анализируемых группах при выписке из стационара

Отдаленные результаты изучены через 1 год после операции у всех 23 больных 2 группы, а также у 17 (85%) больных 1 группы сравнения и у всех 40 больных 3 группы сравнения (Таблица 51). Были потеряны для наблюдения двое больных 1 группы, и один умер до года по причине, не связанной с легочным заболеванием (алкогольный некроз печени).

Таблица 51 - Отдаленная эффективность хирургического лечения больных анализируемых групп

		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Эффективность по критериям Лазерсона через 12 мес	эффективно	17 (100%)	23 (100%)	38 (95%)	0,112
	Не прослежено	2	0	0	
	Умерло не от ТБ/МБ	1	0	0	
Эффективность через 3 года с учетом излеченных рецидивов	эффективно	13 (100%)	19 (100%)	22 (95,6%)	0,112
	Не прослежено	6	3	17	
	Умерло не от ТБ/МБ	1	1	0	

Эффективность по критериям Лазерсона через год после оперативного вмешательства на легком(х) составила в 1, 2 и 3 группах 100%, 100% и 95%

соответственно (Рисунок 70). Двое пациентов 3 группы, имевших процесс в контрлатеральном легком, оставались через год бациллярными.

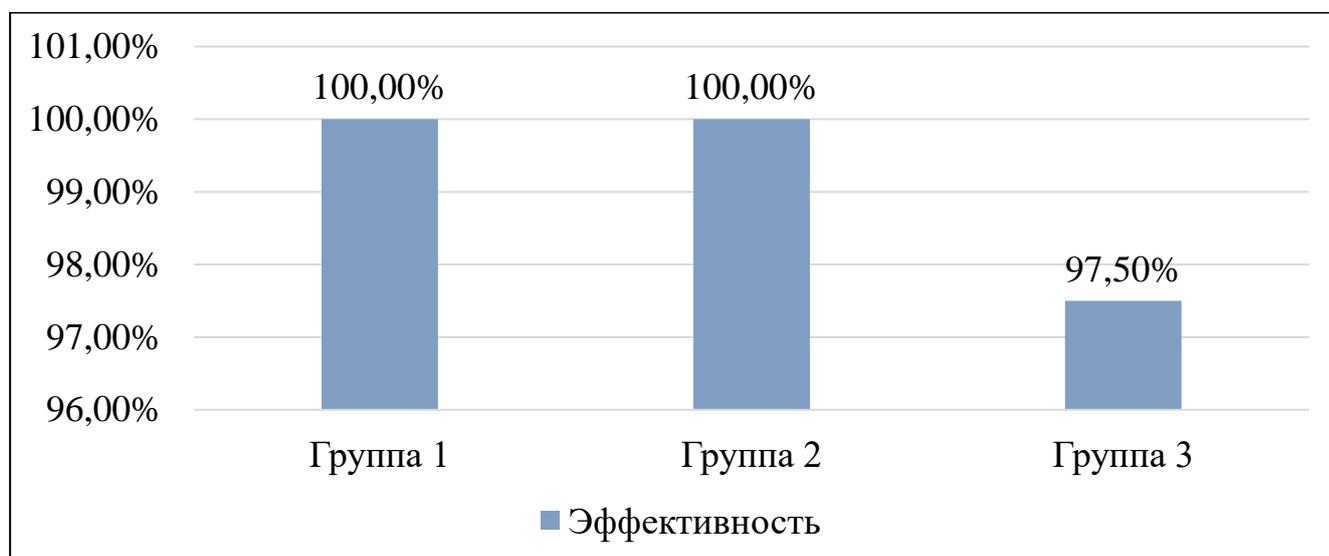


Рисунок 70 – Эффективность лечения через 1 год после оперативного вмешательства на легком(х)

Эффективность через 3 года после оперативного вмешательства на легком(х) среди прослеженных больных составила в 1 группе 100%, во 2 группе 100% и в 3 группе 95,6% (Рисунок 71). Во второй группе один пациент умер от абдоминальных осложнений лучевой терапии лимфомы через 30 месяцев после операции. В третьей группе один пациент умер от рецидива туберкулеза через 16 месяцев после операции.

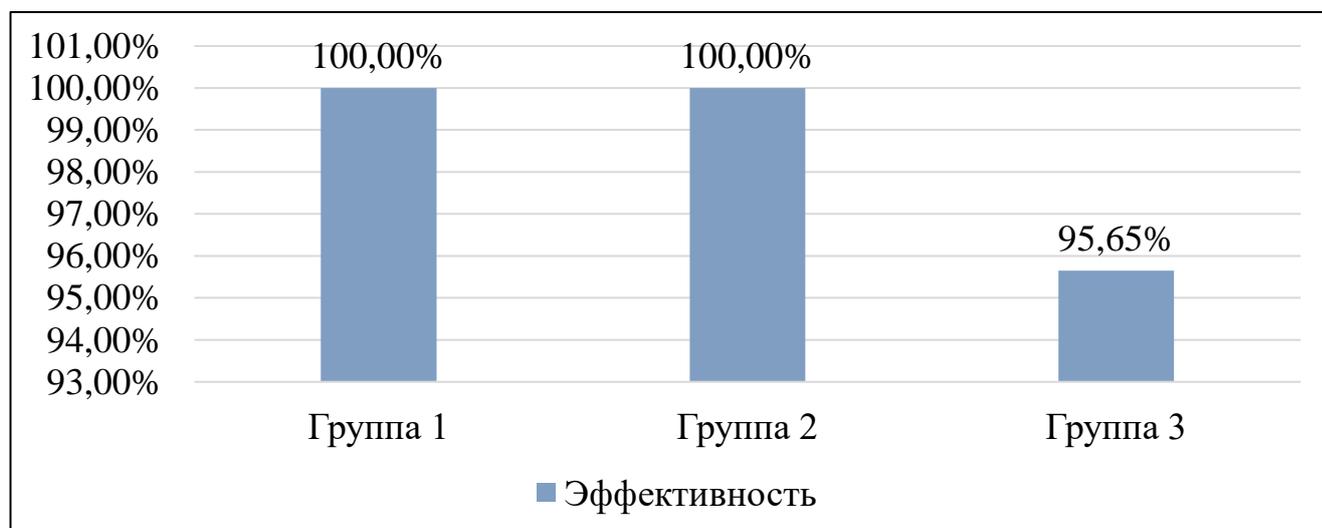


Рисунок 71 – Эффективность лечения через 3 года после оперативного вмешательства на легком(х)

Через 5 лет в 1 группе эффективность отмечена в 5 из 6 (71,4%) прослеженных случаев, причем за весь период наблюдения было известно только об 1 умершем не от легочного заболевания.

Во 2 группе эффективность через 5 лет отмечена у 7 из 7 (100%) прослеженных и оперированных ранее 5 лет.

В 3 группе через 5 лет эффективность лечения отмечена у 2 из 3 (66,7%) прослеженных более 5 лет больных (Рисунок 72).

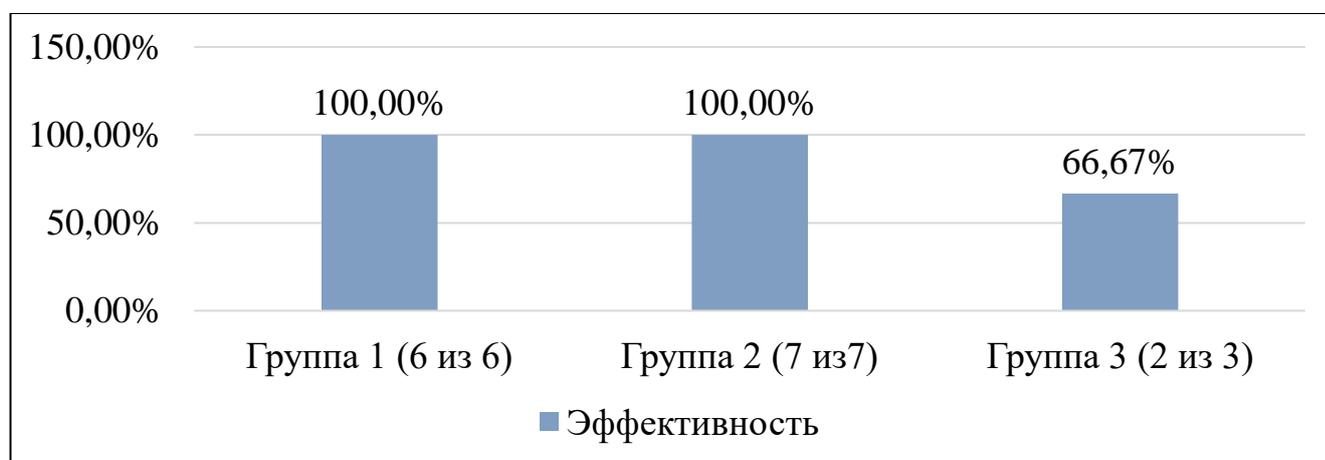


Рисунок 72 – Эффективность лечения через 5 лет после операции

Примером длительного сохранения положительного эффекта применения хирургических методов лечения распространенного туберкулеза легких в сочетании с микобактериозом может служить следующее наблюдение.

Больная П., 33 года. 20.07.17г. поступила в УКБ Фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Из анамнеза известно, что изменения в правом легком выявлены 17.04.17г. при обращении в поликлинику по поводу болей в горле. Выполнен диаскин тест – 22 мм. Получала лечение ПТП первого ряда (H, R, Z, E). До операции многократно выполнялась люминесцентная микроскопия мокроты и БАЛ. бактериовыделение выявлено не было, все анализы до операции были КУМ (-). Таким образом получить данные о лекарственной устойчивости до операции не представлялось

возможным. На фоне проводимой терапии отмечались проявления лекарственного гепатита.

При поступлении по данным КТ ОГК (Рисунок 73) верхняя доля правого легкого резко уменьшена в объеме за счет ателектаза. На этом фоне в ней определяются несколько туберкулем и очаги. В S6 так же определяется туберкулема, в S10 единичные очаги. В левом легком патологии нет. Синусы свободны.

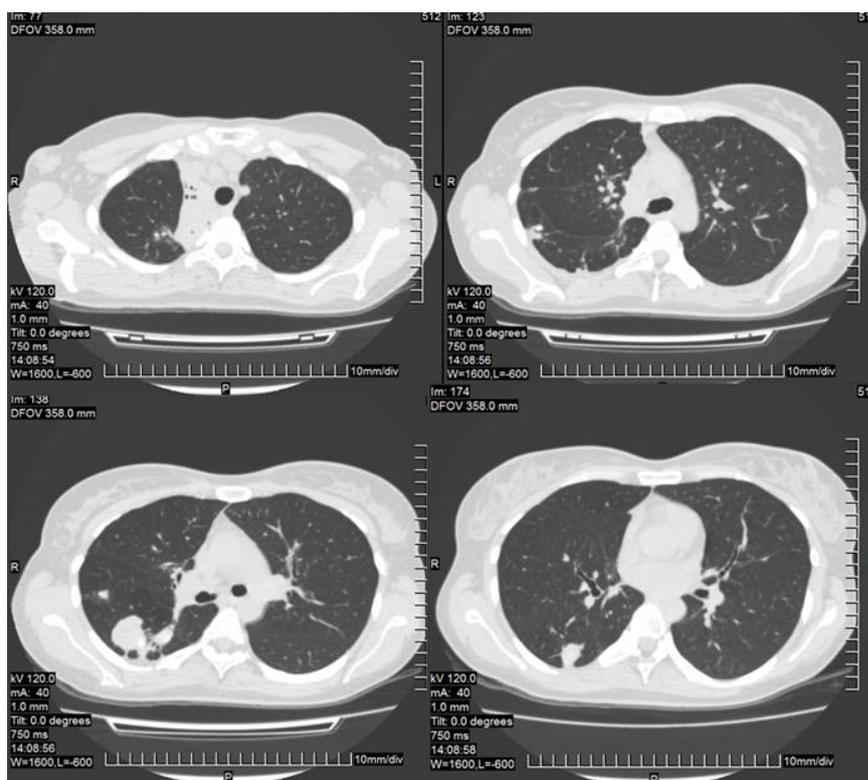


Рисунок 73 - Компьютерная томограмма грудной клетки больной П. до операции, верхняя доля правого легкого резко уменьшена в объеме за счет ателектаза.

На этом фоне в ней определяются несколько туберкулем и очаги. В S6 так же определяется туберкулема. S10 единичные очаги. В левом легком патологии нет

Назначена и 24.07.2017 выполнена следующая операция: VATC верхняя лобэктомия с резекцией S6 части S10 справа (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции – 2 часа 25 мин. Кровопотеря - 50 мл. Гемотрансфузий не было).

Первым этапом операции выполнен разрез (6 см) в V межреберье справа (боковая миниторакотомия). Плевральная полость субтотально заращена грубыми, кровоточивыми сращениями. Под контролем ВТС легкое выделено до корня. Разрушена нижняя легочная связка. При ревизии: верхняя доля уменьшена

в объеме за счет фиброзного сморщивания, карнифицирована, в S6S10 множественные туберкулемы до 4 см в диаметре и крупные очаги. Удалены увеличенные до 1,5 см, казеозно измененные лимфатические узлы корня легкого и средостения 4 группы. Выделены, перевязаны и пересечены А1-3, А2. Выделен, прошит аппаратом Endogia – 60 ВДБ. Выделены, перевязаны и пересечены А6, Б6, В6. Легочная перемишка между S2 и S6 остро разделена. Аппарат Endogia – 60 наложен на основание шестого сегмента легкого с частью десятого сегмента, использовано 4 кассеты. Легочная перемишка между верхней и средней долей прошита аппаратом Endogia – 60. Использовано 3 кассеты. После этого препарат удален (Рисунок 74). Атравматический шов использовался для укрепления механического. Культия верхнедолевого бронха плевризирована. Выполнен гемостаз, аэростаз. Установлено два дренажа. Наложены послойные швы на рану, кожа ушита косметически.

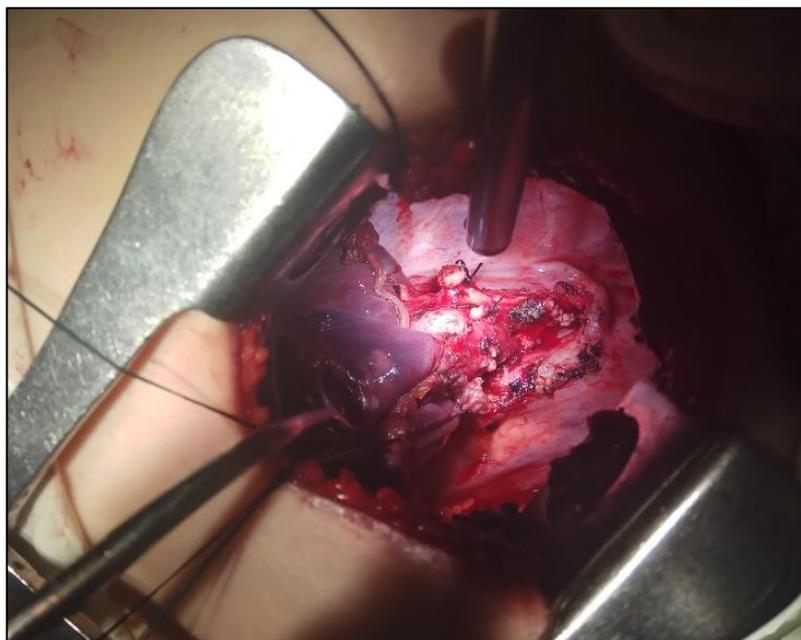


Рисунок 74 – Операционное поле после перевязки сосудов и удаления препарата

В удаленном препарате (Рисунок 75) на разрезе в верхней доле правого легкого визуализируется пневмоцирроз и очаги, в S6 и части S10 правого легкого множественные туберкулемы до 4 см в диаметре с жидким казеозом.



Рисунок 75 - Удаленные верхняя доля и S6, S10 правого легкого больной П., на разрезе множественные туберкулемы до 4 см в диаметре с жидким казеозом

Гистологическое заключение: множественные туберкулемы легкого с распадом.

Методом люминесцентной микроскопии содержимого туберкулем обнаружены КУМ (3+). Дальнейшее микробиологическое исследование операционного материала позволило выявить МБТ с определением через 2 дня лекарственной устойчивости к R и H (ПЦР с использованием ТВ-Биочип). В дальнейшем посев данного материала методом ВАСТЕС MGIT-960 выявил рост НТМБ и МБТ, дальнейшее определение ЛЧ выявило МЛУ: изониазид, рифампицин, стрептомицин. При этом чувствительность сохранена к E, K, Cap, OfI, Et, Pas, Am. В послеоперационном периоде осложнений не было, дренажи удалены на третьи сутки после операции.

В связи с полученными данными схема лечения изменена на пиразинамид 1,5 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, кансамин 0,5 г/сут, протионамид 0,75 г/сут.

На Rg ОГК через 2 недели после операции визуализируется полностью расправленное оперированное легкое, отсутствие очагово-инфильтративных и деструктивных изменений (Рисунок 76). По данным ЛЮМ достигнуто стойкое прекращение бактериовыделения.

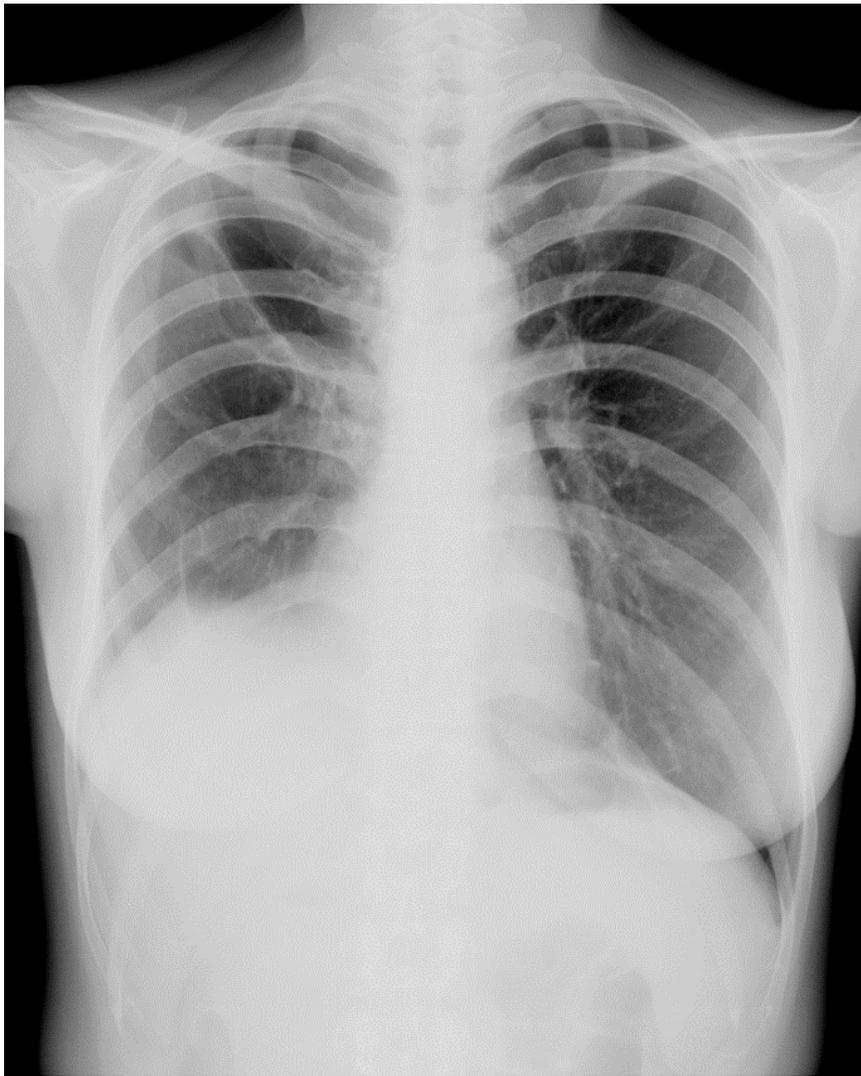


Рисунок 76 - Обзорная рентгенограмма ОГК в пациентки П. через 2 недели после операции

Принимая во внимание выявленную множественную лекарственную устойчивость, для уменьшения степени перерастяжения оперированного легкого, которое может послужить причиной реактивации и прогрессирования специфического процесса в дальнейшем, 24.07.2017г. выполнена VATS отсроченная 4х реберная торакопластика справа, как второй этап хирургического лечения (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции – 50 мин. Кровопотеря - 100 мл. Гемотрансфузий не было).

Положение больной - на животе. Паравертебрально, медиальнее лопатки слева, был выполненный оперативный доступ размером 5 см. Кожа, подкожная жировая клетчатка и мышцы рассечены до ребер. Для обеспечения лучшего обзора и доступа лопатка отведена латерально крючком. Под контролем

ВТС поднадкостнично полностью удалены I, II ребра от позвоночника до грудины. Выполнена поднадкостничная резекция третьего и четвертого ребер от позвоночника до среднеподмышечной линии. Выполнено послойное ушивание раны, наложены косметические швы на кожу (Рисунок 77).



Рисунок 77– Послеоперационный шов и резецированные ребра

Осложнений в послеоперационный период не наблюдалось, дренажи удалены после прекращения экссудации. Рана зажила первичным натяжением.

Удовлетворительное состояние пациентки позволило выписать ее через 4 недели после 4-х реберной торакопластики в ПТД по месту жительства, где лечение было продолжено.

При контрольном обследовании через 3 года и 8 месяцев самочувствие пациентки хорошее. Обострений не было. Снята с учета в ПТД. Работает.

Трудоспособность в поздние сроки была восстановлена у всех пациентов 1 и 2 группы, прослеженных более 3 лет, в том числе и при удалении всего легкого. Примером последнего может служить следующее наблюдение.

Больная Б., 40 лет поступила в торакальное хирургическое отделение УКБ Фтизиопульмонологии 03.05.2017г. с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез левого оперированного легкого. (25.12.16г. Операция: пробная торакотомия с ревизией левого легкого в г. Саратове). Микобактериоз. МБТ(+). НТМБ(+). IA ГДУ.

Осложнения основного диагноза: ДН III ст. Кахексия (P-175, B-46). Кровохарканье. Сопутствующий: Хроническое легочное сердце. Хронический бронхит. Аспергилез. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. тип кровотечения по Форресту - 3. Геморрагический гастрит. Дуоденит. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Анемия.

Из анамнеза: Заболевание выявлено в ноябре 2016г. Причиной обращения к врачу послужил кашель, наблюдающийся преимущественно в утренние часы и сопровождающийся выделением гнойной мокроты. Также пациентка отмечала нарастающие слабость, потерю веса, одышку, гипертермию и периодически эпизоды кровохарканья. В декабре 2016г. получены из мокроты МБТ и НТМБ. Определена ЛУ к: S, H, R, E, K, A, Cap, Ofx, Pas, Et, чувствительность к Cs. Проходила стационарное лечение по месту жительства. Была выполнена пробная торакотомия с ревизией левого легкого 25.12.16г. в г. Саратове.

Состояние больной при поступлении относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые окраски. ЧДД 16 в мин. ЧСС 74 уд/мин., АД 100/70 мм. рт. ст. Выявлены субфебрильная температура тела, одышка при значительной физической нагрузке, кашель с мокротой (до 50 мл), периодическое кровохарканье в объеме до 50 мл в сутки.

На КТ ОГК при поступлении (Рисунок 78): в левом легком визуализируется картина «разрушенного легкого»: множественные каверны, имеющие толстые стенки. Оно уменьшено в объеме. В контрлатеральном, правом легком визуализируются плотные очаги до 10 мм в диаметре.

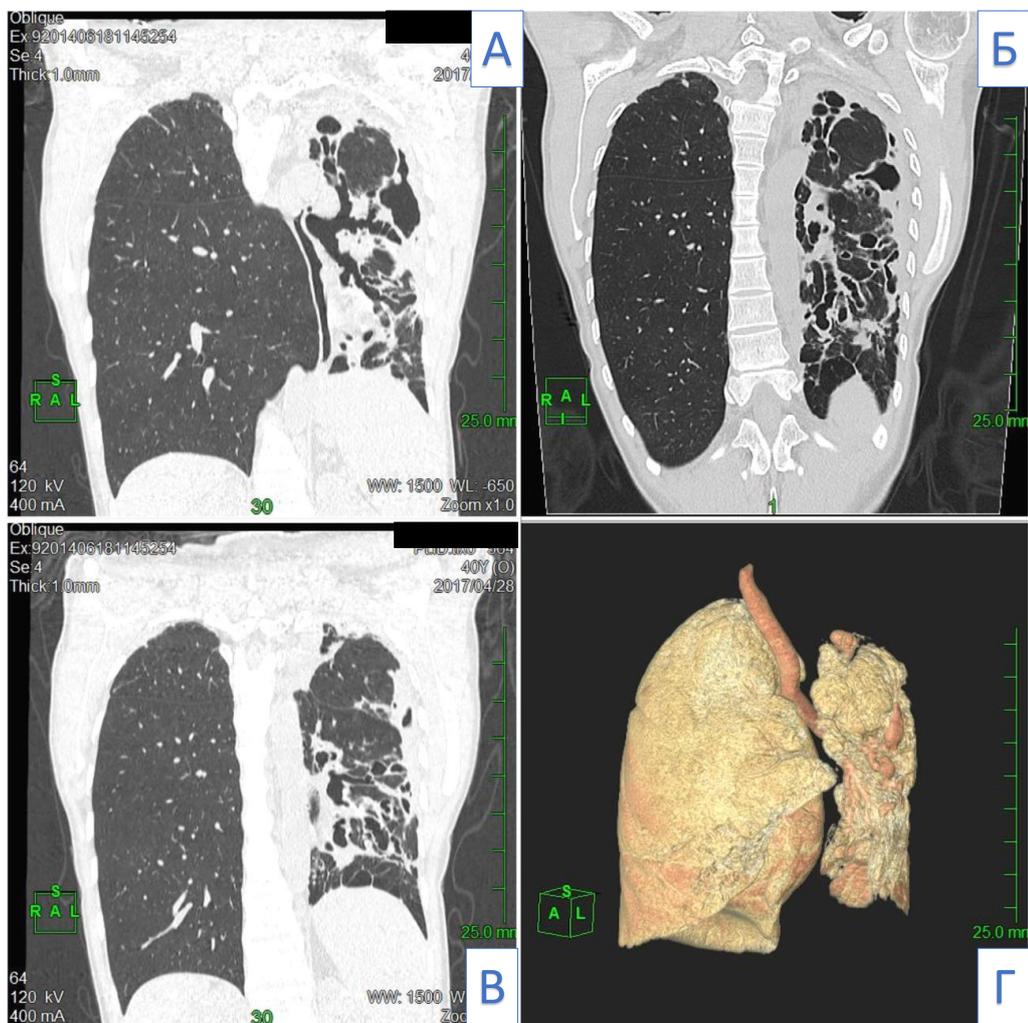


Рисунок 78 А, Б, В - КТ больной Б. при выявлении заболевания. Г – 3D реконструкция бронхолегочной системы до операции

На спирограмме от 25.04.17г. выраженные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1 - 34% к должной), ЖЕЛ 56% к должной.

При фибробронхоскопии выявлен левосторонний гнойный эндобронхит.

Получала лечение по схеме: циклосерин-0,5, пиразинамид-1,5, протионамид-0,75, ПАСК-10,0, авелокс-0,4 per os, ПАСК – 10, капреомицин-1,0 внутримышечно.

07.06.17г. выполнена Пневмонэктомия слева (Хирург: Гиллер Д.Б.). Длительность операции составила 3 часа 30 минут, кровопотеря 400,0 мл, проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси без лейкотромбоцитарного слоя в объеме 360 мл.

Оперативным доступом выбрана боковая торакотомия слева, в ходе которой иссечен старый послеоперационный рубец. Доступ произведен в V межреберье. При осмотре плевральной полости выяснилось, что она тотально зарращена

плотными сращениями, которые в ходе выделения легкого до корня обильно кровоточили. При ревизии легкого пальпируются множественные флюктуирующие каверны до 3 см в диаметре, сливающиеся разнокалиберные очаги по всему легкому, фиброз. В ходе операции выделены, перевязаны и пересечены легочная артерия, нижняя и верхняя легочные вены. Аппарат УО-40 использовался для наложения механического шва на среднюю часть левого главного бронха (ЛГБ). После чего ЛГБ пересечен, и препарат удален. В ходе использования методики Д.Б. Гиллера культя бронха выделена до карины и реампутирована по устью. Далее дефект бифуркации трахеи ушит отдельными провизорными проленовыми узловыми швами (3-0). В заключения над трахеобронхиальным швом и культями сосудов проводилось ушивание ткани средостения. Наложены послойные швы на рану.

Осложнений в послеоперационный период не наблюдалось. Через 2,5 недели (18 дней) выполнена обзорная рентгенограмма ОГК (Рисунок 79): левый гемиторакс гомогенно затемнен за счет заполнения, в правом легком сохраняются очаги в верхних отделах.



Рисунок 79 - Рентгенограмма ОГК пациентки Б. на 18-е сутки после пневмонэктомии

Спустя 2 месяца, 21.09.2017г., с целью профилактики реактивации туберкулеза в единственном легком за счет смещения органов средостения и «перерастяжения» единственного легкого была выполнена VATC отсроченная 4-х реберная торакопластика слева (Хирург: Гиллер Д.Б.). Операция длилась составила 40 минут, кровопотеря составила 120,0 мл.

Положение больной - на животе. Паравертебрально, медиальнее лопатки слева, был выполненный оперативный доступ размером 5 см. Кожа, подкожная жировая клетчатка и мышцы рассечены до ребер. Для обеспечения лучшего обзора и доступа лопатка отведена латерально крючком. Поднадкостнично полностью удалены I, II ребра от позвоночника до грудины. Также поднадкостнично произведена резекция третьего и четвертого ребер от позвоночника до среднеподмышечной линии. Выполнено послойное ушивание раны, наложены косметические швы на кожу. Рана послойно ушита.

На обзорной рентгенограмме легких на 4-й день после операции (Рисунок 80) левый гемиторакс уменьшен за счет декостации.



Рисунок 80 - Рентгенограмма ОГК пациентки Б. на 4-е сутки после VATC отсроченной 4-х реберной торакопластики слева

Перед выпиской состояние пациентки оценено как удовлетворительное, жалоб не предъявляла. Мокрота 3-хкратно исследовалась (ЛЮМ и посев) на наличие МБТ и НТМБ: анализы были отрицательны.

На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки при выписке (через 6 месяцев от начала лечения, через 5 от пневмонэктомии) отмечалась положительная динамика (Рисунок 81). Визуализировался гомогенно затемненный гемиторакс, также отмечалось частичное рассасывание очагов справа.



Рисунок 81 - Рентгенограмма ОГК пациентки Б. на момент выписки из стационара

В ходе обследования в областном ПТД (через 1,5 года от начала лечения): отмечается отсутствие жалоб, удовлетворительное состояние, отсутствие в мокроте МБТ и НТМБ (ЛЮМ и посев). Таким образом за данный период обострений не выявлено

Также при последнем контрольном обследовании через 4 года после операции состояние пациентки расценено как удовлетворительное. И данных об обострении туберкулезного/микобактериозного процесса в течении указанного

периода не было. Снята с учета в ПТД. Работает. Без остановки поднимается на 5 этаж.

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от группы больных (Рисунок 82).

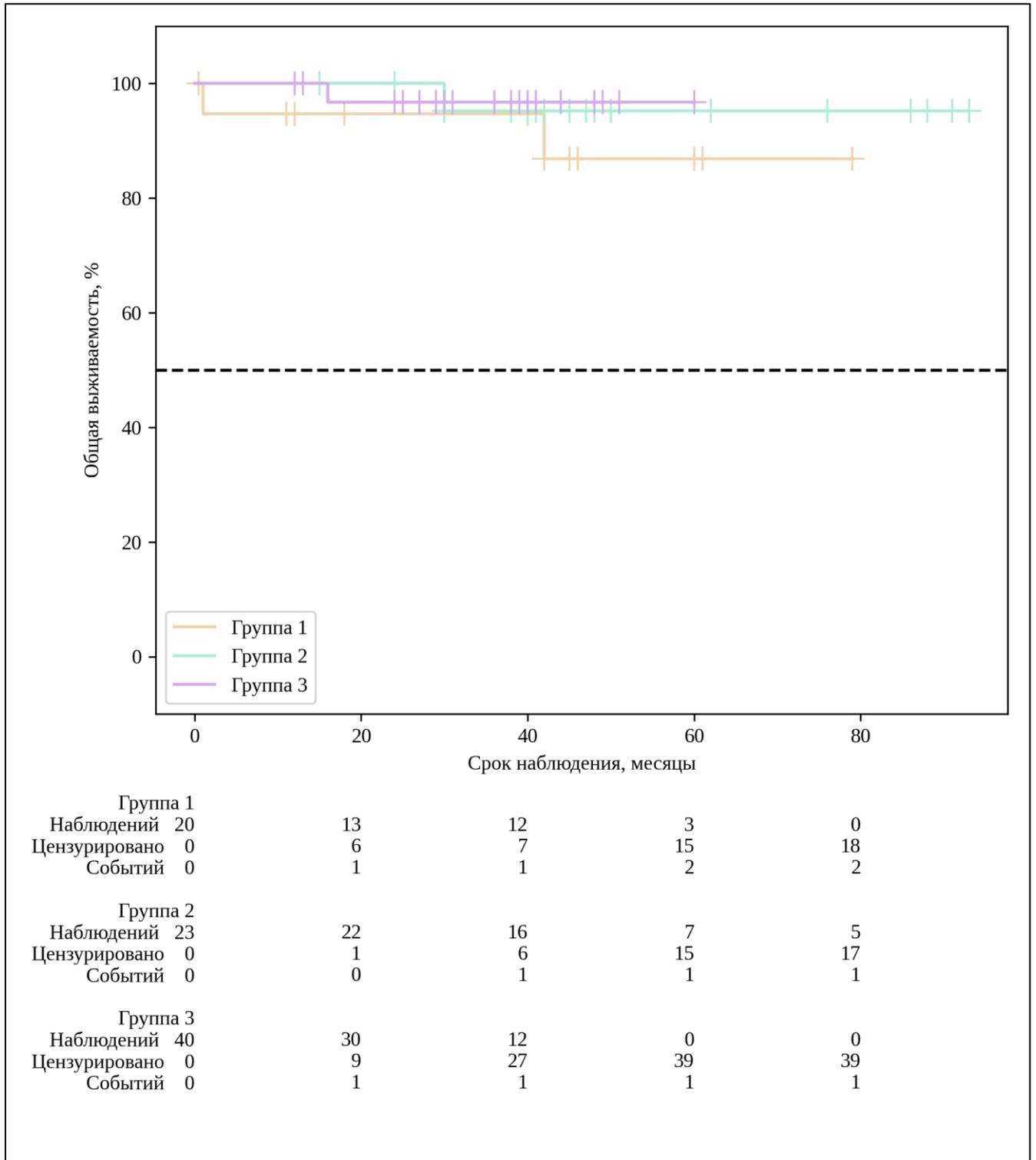


Рисунок 82 – Кривая общей выживаемости в зависимости от группы больных

Различия в 5-летней выживаемости в различных группах больных не были статистически достоверны из-за малого количества наблюдений, но во всех группах превысило 90%.

6.1. Резюме

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных всех 3 групп мы оценили по показателям частоты интра- и послеоперационных осложнений, 30-дневной летальности, смертности в отдаленный период, процента рецидивов, конверсии мокроты. Оценивалась эффективность хирургического лечения по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада при выписке из хирургии, через 1 и 3 года, а также 5-летняя выживаемость пациентов.

Интраоперационные осложнения отсутствовали у больных 1 группы и отмечены в 8,7% случаев во 2 группе и в 12,5% в 3 группе, что отражает более выраженный спаечный процесс у длительно болеющих пациентов с фиброзно-кавернозными изменениями, которых во 2 группе было больше, чем в первой, а в 3 группе все больные относились к этой категории.

Послеоперационные осложнения были у 10% пациентов первой, 17,3% второй и 7,5% третьей группы, что косвенно свидетельствует о более высоком хирургическом риске операций по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом легких, в сравнении с лечением микобактериоза или туберкулеза в отдельности.

Послеоперационной летальности не было во всех группах оперированных. Полный эффект в виде отсутствия в легких полостей распада и больших остаточных изменений, прекращения бактериовыделения с учетом критериев Лазерсона, отсутствия неликвидированных послеоперационных осложнений и клинических проявлений легочной инфекции отмечен при выписке из стационара у всех больных первой группы, 91,3% второй и 97,5% третьей.

Через 1 год эффективность лечения отмечена у 100% прослеженных больных 1 и 2 групп, и 95% третьей группы. Такая же эффективность сохранилась у всех прослеженных через 3 года. От рецидива ШЛУ ТБ умер через 16 месяцев только один больной 3 группы.

Пятилетняя выживаемость во всех группах превысила 90%.

Таким образом, операции по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом легких имеют большой риск хирургических осложнений, но непосредственные и отдаленные результаты лечения схожи с результатами лечения ШЛУ ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблеме микобактериоза легких в последние годы в научной литературе уделяется большое внимание. Подробно рассматриваются вопросы диагностики и лечения. Однако, несмотря на усилия многих научных коллективов, добиться приемлемых результатов лечения этой категории больных пока не удастся. В обобщенных нами современных публикациях эффективность химиотерапевтического лечения микобактериоза легких, то есть закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения и улучшение клинической картины, составляет в среднем 45%, а летальность 21,6%.

Хирургическое лечение микобактериоза описано лишь в нескольких публикациях и на сегодня не получило распространения из-за недостаточных данных о показаниях и отдаленных результатах. В найденных нами 20 работах, описывающих суммарно 1162 операции, конверсии мокроты удалось добиться в среднем у 87% больных при 30-дневной летальности 2,1% и летальности в отдаленный период у 10,7% прослеженных больных. Опыт отдельных клиник статистически недостоверен из-за малого числа наблюдений, а полученные результаты разноречивы.

Хирургическое лечение туберкулеза легких в мировой литературе описано в гораздо большем объеме, однако мы не нашли ни одной публикации с описанием хирургического лечения туберкулеза в сочетании с микобактериозом, хотя это сочетание уже упоминалось в 6 работах [41, 69, 88, 94, 137, 186]. В этих публикациях отмечали высокий риск ошибочной диагностики из-за схожести клинической и рентгенологической картины этих двух патологических процессов, трудности микробиологической идентификации возбудителя и подбора терапии. Трудности диагностики микобактериоза связаны с отсутствием патогномичных симптомов, схожестью клинической и рентгенологической картины с туберкулезом. Также проблему представляет малая настороженность врачей различных специальностей в отношении данной патологии и отсутствие единого мнения об оптимальном алгоритме диагностики и лечения микобактериоза.

Таким образом, диагностика и лечение сочетания туберкулеза и микобактериоза, является малоизученной проблемой, а возможность ее хирургического лечения в мировой литературе не рассматривалась.

Проанализированы три группы больных: 1 группа - с микобактериозом легких (20 пациентов), 2 группа – с сочетанием туберкулеза и микобактериоза легких (23 пациента), 3 группа – с фиброзно-кавернозным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (40 пациентов). Пациенты всех трех групп имели высокую частоту наличия легочных деструкций (70% в первой, 100% во второй и 100% в третьей группе), осложнений легочного процесса (50%; 73,9%; 60% соответственно), дыхательной недостаточности (50%; 91,3%; 80% соответственно), сопутствующих заболеваний (80%; 87%; 90% соответственно) , сохранения бактериовыделения на момент операции (50%; 73,9%; 97,5% соответственно), наличия множественной и широкой лекарственной устойчивости из числа пациентов которым удалось произвести тест на лекарственную устойчивость (100%; 93,3%; 100% соответственно). По среднему возрасту (35 лет; 34 года; 31 год соответственно) и половому составу группы были сравнимы. Средняя длительность заболевания была наибольшей у больных 3 группы (36 месяцев), поскольку в нее входили пациенты только с фиброзно-кавернозным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, во 2 группе она составила 12 месяцев и 6 месяцев в первой. Это достигнуто за счет наличия ранних диагностических операций у части пациентов, поскольку установить точный диагноз микобактериоза и сочетания туберкулеза с микобактериозом легких в дооперационный период не всегда представлялось возможным.

В качестве наиболее значимых отличий между группами следует отметить большую частоту легочных геморрагий у пациентов первой (25%) и второй (17,4%) группы по сравнению с третьей (2,5%) группой. Большей распространенностью (количеством легочных деструкций, частотой двустороннего поражения и числом пораженных легочных сегментов) отличалась третья группа, а наименьшим первая. Сочетание микобактериоза с туберкулезом по показателям распространенности и

тяжести течения процесса занимало промежуточную позицию, существенно отличаясь от 1 группы в худшую сторону.

Таким образом, все группы по большинству показателей были сравнимы и представляли собой соматически отягощенный контингент больных с распространенными и осложненными деструктивными процессами в легких, объединенный высоким уровнем лекарственной устойчивости во многих случаях.

Клинические проявления микобактериоза были менее выраженными, чем при фиброзно-кавернозном туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью. В 3 группе существенно чаще больных беспокоил кашель, гипертермия, одышка и плохой аппетит. Чаще встречались дефицит массы тела и боли в грудной клетке. Клинические проявления у пациентов с сочетанием микобактериоза занимали промежуточное положение, однако такой симптом как кровохарканье встречался в первой и второй группе значительно чаще, чем в третьей.

В 1 и 2 группах у большинства больных процесс в легких был односторонним (65% и 73% соответственно, тогда как в 3 группе преобладали двусторонние процессы (62%). Ограниченным (до 3 сегментов), процесс оказался в половине случаев у больных 1 группы, тогда как во 2 группе у большинства пациентов (82,6%) распространенный, а в 3 группе частота распространенного поражения легких достигала 97,5%.

Основной очаг поражения при туберкулезе локализовался преимущественно в задневерхушечных сегментах верхних долей (82,5%) и реже в шестом сегменте (17,5%). Основным очагом поражения при микобактериозе и сочетании МБ с ТБ также часто поражал задневерхушечные сегменты (35% и 56,5% соответственно), однако и локализация в нетипичных для туберкулеза сегментах была не редкой (в 5 сегменте у 30% больных первой и 8,7% второй группы; в 3 сегменте в 5% и 13%; в базальных сегментах - 10% и 8,7% соответственно).

Рентгенологическая картина у больных 1 группы была наиболее разнообразной: очаговое обсеменение легких в 50% случаев, толстостенные полости в 40%, тонкостенные полости в 5%, округлые тени более 1 см в диаметре

с распадом в 25%, без распада в 10%, мультифокальные бронхоэктазы в 20%, инфильтраты в легком в 20%, участки типа «матового стекла» в 5%, перициссурит в 5%, объемное уменьшение доли или легкого в 20%, утолщение стенки бронхов в 20%, увеличение ВГЛУ в 25%, пневмофиброз в 10%. У пациентов 3 группы во всех случаях отмечены толстостенные полости, очаговое обсеменение, объемное уменьшение доли или легкого, пневмосклероз, а бронхоэктазы имелись лишь в 2,5% случаев.

У больных с сочетанием микобактериальной и туберкулезной инфекции рентгенологическая картина включала ту же гамму изменений, что у больных 1 и 3 групп, однако, несмотря на то что большинство авторов отмечают сходную рентгенкартину туберкулеза и микобактериоза, нахождение бронхоэктазов позволяет заподозрить микобактериальную инфекцию, а наличие обсеменения с выраженным пневмофиброзом чаще встречается при туберкулезе. Так, у 14 (32,6%) пациентов 1 и 2 групп определены мультифокальные бронхоэктазы, тогда как в группе больных туберкулезом они найдены только у 1 (2,5%) больного, то есть в 13 раз реже.

Таким образом, в клинической картине сочетания туберкулеза и микобактериоза нет патогномоничных симптомов, позволяющих поставить этот диагноз. Однако, наличие торпидного течения, кровохарканья и бронхоэктазов при наличии МБТ в мокроте позволяет заподозрить сочетание ТБ с микобактериозом, что требует углубленного бактериологического исследования. У 12 пациентов (52,2%) второй группы правильный диагноз нам удалось поставить только после операции с учетом данных морфологического и бактериологического исследования удаленного препарата.

Операции у больных 1 и 2 групп имели лечебно-диагностический (в 50% и 52,1% случаев) или лечебный характер, а у всех пациентов 3 группы только лечебный. Показанием для лечебно-диагностических операций был неясный характер легочного поражения или подозрение на рак легкого. Показания к лечебным операциям выставляли с учетом клинико-рентгенологической формы микобактериоза и туберкулеза легких в соответствии с отечественной

классификацией туберкулеза и предложенной нами классификацией микобактериоза легких.

При туберкулезе или микобактериозе с распадом показанием к операции служили размер образования, превышающий 2,0 см в любом измерении, и/или множественный характер выявленных образований; отсутствие абациллирования, несмотря на проведение адекватной химиотерапии; выявление множественной и широкой лекарственной устойчивости; обострения процесса, происходящие на фоне адекватного лечения.

При кавернозном микобактериозе или туберкулезе легких показанием служили следующие ситуации: отсутствие признаков уменьшения и закрытия полостей распада по данным лучевых методов исследования и не прекращающееся бактериовыделение, при условии проведения адекватной химиотерапии в течении 6-12 месяцев при наличии МЛУ и ШЛУ.

При фиброзно-кавернозном микобактериозе и туберкулезе легких показанием служило наличие хронической фиброзной каверны с бактериовыделением при неэффективности консервативной терапии в течение одного и более лет, а также наличие ЛУ.

При цирротических изменениях легких с бронхоэктазами показанием служило кровотечение или кровохарканье.

У 83 больных всех трех групп было выполнено 156 операций, в том числе у 21 (25,3%) пациента двусторонние и 44 (53%) многоэтапные (с применением предварительной трансстернальной окклюзии главного бронха или отсроченной торакопластики).

Объемы операций в Группе 1: 14 (50%) клиновидных резекций; 5 (17.86%) сегментэктомий; 2 (7.14%) лобэктомия+сегментэктомия; 3 (10.71%) торакопластики; 3 (10.71%) торакоцентеза; 1 (3.57%) пневмонэктомия.

В Группе 2: 8 (19.51%) клиновидных резекций; 6 (14.63%) лобэктомий; 5 (12.19%) лобэктомии + сегментэктомии; 2 (4.88%) билобэктомии; 3 (7.32%) пневмонэктомии; 2 (4.88%) торакоцентеза; 1 (2.44%) плеврэктомия с клиновидной

резекцией легкого; 13 (31.70%) торакопластик; 1 (2.44%) комбинированная резекция С4-5 и базальных сегментов.

В Группе 3: 4 (4,6%) клиновидные резекции, 11 (12,6%) сегментэктомий, 10 (11,5%) лобэктомий, 7 (8,0%) лобэктомия + сегментэктомия, 1 (1,1%) билобэктомия, 8 (9,2%) пневмонэктомий, 5 (5,7%) трансстернальных окклюзий главного бронха, 4 (4,6%) торакоцентеза, 31 (35,6%) торакопластики, 2 (2,3%) реторакопластика, 1 (1,1%) установка эндобронхиального клапана и 3(3,4%) других операции.

Техническими особенностями операций во всех 3 группах являлись: применение малоинвазивных VATS доступов (75% всех операций и 80,3% резекций легких); отдельная обработка элементов корня легкого; ручное ушивание культи бронха; плевризация культи бронха; селективная медиастинальная лимфаденэктомия; микродренирование плевральной полости.

Если в оставшихся отделах легкого и/или в противоположном легком выявлялись множественные очагов, а также при резекциях большого объема и пневмонэктомиях применялись отсроченные торакопластики по оригинальным методикам.

В послеоперационном периоде главное внимание уделялось: профилактике развития неспецифических осложнений, в том числе инфекционных, со стороны операционной раны, дыхательных путей и плевральной полости; предотвращению нарушения функционирования жизненно-важных органов и систем; быстрому расправлению оставшейся после резекции легочной ткани. Также предпринимались меры по предотвращению легочно-плевральных осложнений, послеоперационного рецидива и реактивации микобактериального и/или туберкулезного процессов.

Дренирование по Бюллау проводилось после операции в течение 1-2 суток при частичных резекциях и в течение 12 часов при пневмон- и плевропневмонэктомиях.

Затем дренаж использовался для местного обезболивания (раствор наропина) и для регионарной антибактериальной терапии с учетом индивидуальной

лекарственной устойчивости. После пневмонэктомии региональная антибактериальная терапия продолжалась до трех недель.

Профилактика гиповолемических нарушений требовалась достаточно редко, поскольку объем кровопотери во время операции составлял 90 ± 60 мл.

Послеоперационное ведение включало в себя продолжение химиотерапии с ее коррекцией при появлении новых данных о ЛУ после исследования послеоперационного материала. При назначении химиотерапии туберкулеза в период с 2013г. по 2014г. придерживались приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», а в период с 2015г. по 2017г. противотуберкулезная химиотерапия проводилась в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [48, 50].

У больных 1 группы схема лечения микобактериоза легких определялась данными о видовой принадлежности возбудителя и данными теста лекарственной устойчивости с учетом рекомендаций ATS и IDSA, BTS.

В группе сочетания туберкулеза и микобактериоза легких режим химиотерапии подбирался на основе туберкулезного компонента и в дальнейшем корректировался, при получении данных о НТМБ после операции. Стандартные схемы противотуберкулезной терапии дополняли чаще всего назначением кларитромицина, амикацина. Индивидуальный режим химиотерапии получали 13 (59,1%) больных второй группы, I режим – 2 (9,1%), II режим – 2 (9,1%) и IV режим 5 (22,7%).

В третьей группе подавляющее большинство больных получало противотуберкулезную химиотерапию по 5 режиму - 37 (92,5%), индивидуальная терапия была назначена 3 (7,5%) пациентам.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных всех 3 групп мы оценили по следующим показателям: 30-дневная

летальность; частота интра- и послеоперационных осложнений; смертность в отдаленный период; процент рецидивов; конверсия мокроты; эффективность по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада при выписке из хирургии, через 1 и 3 года; а также 5 летняя выживаемость пациентов.

Интраоперационные осложнения отсутствовали у больных 1 группы и отмечены в 8,7% случаев во 2 группе и в 12,5% в 3 группе, что отражает более выраженный спаечный процесс у длительно болеющих пациентов с ФКТ, которых во 2 группе было больше, чем в первой, а в 3 все больные относились к этой категории.

Послеоперационные осложнения были у 10% пациентов первой, 17,3% второй и 7,5% третьей группы, что косвенно свидетельствует о более высоком хирургическом риске операций по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом легких, в сравнении с лечением микобактериоза или туберкулеза в отдельности.

Послеоперационной летальности не было во всех группах оперированных. Полный эффект в виде отсутствия в легких полостей распада и больших остаточных изменений, прекращения бактериовыделения с учетом критериев Лазерсона, отсутствия неликвидированных послеоперационных осложнений и клинических проявлений легочной инфекции, отмечен при выписке из стационара у всех больных первой группы, 91,3% второй и 97,5% третьей.

Через 1 год эффективность составила 100% среди прослеженных 1 и 2 групп и 95% третьей группы. Такая же эффективность сохранилась у всех прослеженных через 3 года. От рецидива туберкулеза умер через 16 месяцев только один больной 3 группы.

Пятилетняя выживаемость во всех группах превысила 90%.

Таким образом, операции по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом легких имеют большой риск хирургических осложнений, но непосредственные и отдаленные результаты лечения схожи с результатами лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты всех трех групп имели высокую частоту наличия легочных деструкций (70% в первой, 100% во второй и 100% в третьей группе), осложнений легочного процесса (50%; 73,9%; 60% соответственно), дыхательной недостаточности (50%; 91,3%; 80% соответственно), сопутствующих заболеваний (80%; 87%; 90% соответственно) , сохранения бактериовыделения на момент операции (50%; 73,9%; 97,5% соответственно), наличия множественной и широкой лекарственной устойчивости из числа пациентов которым удалось произвести тест на ЛУ (100%; 93,3%; 100%).

2. Клинические проявления микобактериоза были менее выраженными, чем при фиброзно-кавернозном туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью. В 3 группе существенно чаще больных беспокоил кашель, гипертермия, одышка и плохой аппетит. Чаще встречались дефицит массы тела и боли в грудной клетке. Клинические проявления у пациентов с сочетанием микобактериоза занимали промежуточное положение, однако такой симптом как кровохарканье встречался в первой (25%) и второй группе (17,4%) значительно чаще, чем в третьей (2,5%).

3. Основной очаг поражения при туберкулезе локализовался преимущественно в задневерхушечных сегментах верхних долей (82,5%) и реже в шестом сегменте (17,5%). Основной очаг поражение при микобактериозе и сочетании МБ с ТБ также часто поражал задневерхушечные сегменты (35% и 56,5% соответственно), однако и локализация в нетипичных для туберкулеза сегментах была не редкой (в 5 сегменте у 30% больных первой и 8,7% второй группы; в 3 сегменте в 5% и 13%; в базальных сегментах - 10% и 8,7% соответственно).

4. Послеоперационные осложнения были у 10% пациентов первой, 17,3% второй и 7,5% третьей группы, что косвенно свидетельствует о более высоком хирургическом риске операций по поводу сочетания микобактериоза с туберкулезом легких, в сравнении с лечением микобактериоза или туберкулеза в отдельности. Послеоперационной летальности не было во всех группах оперированных.

5. Полный эффект в виде отсутствия в легких полостей распада и больших остаточных изменений, прекращение бактериовыделения с учетом критериев Лазерсона, отсутствие неликвидированных послеоперационных осложнений и клинических проявлений легочной инфекции отмечен при выписке из стационара у всех больных первой группы, у 91,3% второй и 97,5% третьей групп.

6. Через 1 год эффективность отмечена у 100% прослеженных 1 и 2 групп и 95% третьей группы. Такая же эффективность сохранилась у всех прослеженных через 3 года. От рецидива ШЛУ ТБ умер через 16 месяцев только один больной 3 группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При неясном диагнозе хирургическая резекция легких может быть последним этапом в диагностике микобактериоза.

2. Отдаленные результаты хирургического лечения деструктивного микобактериоза свидетельствуют о высокой его эффективности в сравнении с данными мировой литературы по эффективности консервативного лечения микобактериоза.

3. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения микобактериоза и сочетания микобактериоза и туберкулеза легких не имели значительных различий.

4. Наш опыт, как и немногочисленные данные мировой литературы, свидетельствует о возможности повысить эффективность лечения МБ легких за счет применения в комплексном лечении хирургических методов у отобранных категорий больных.

Редкая ситуация сочетания ТБ и МБ легких также в ряде случаев требует оперативного лечения. Применение в хирургической тактике ВАТС технологий и сочетание резекций легких с торакопластикой способно улучшить результаты лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ATS - American Thoracic Society (англ.) (Американское торакальное общество)
- BTS - British Thoracic Society (Британское торакальное общество)
- IDSA - Infectious Diseases Society of America (англ.) (Американское общество по инфекционным болезням)
- IFN- γ - интерферон-гамма
- Ig G - иммуноглобулин G
- Ig A - иммуноглобулин A
- Ig E - иммуноглобулин E
- Ig M - иммуноглобулин M
- IL-10 - интерлейкин-10
- JRS - Japanese Respiratory Society (англ.) (Японское респираторное общество)
- MAC - Mycobacterium avium complex
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БЦЖ - бацилла Кальмета-Герена
- ВАТС – видеоассистент-торакоскопическая операция
- ВТС - видеоторакоскопия
- ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
- ДН - дыхательная недостаточность
- ЖЕЛ - жизненная емкость легких
- КТ - компьютерная томография
- КУМ - кислотоустойчивые микобактерии
- ЛЧ - лекарственная чувствительность
- ЛЮМ - люминесцентная микроскопия
- МБ - микобактериоз
- МБТ - микобактерии туберкулёза
- МИК - минимальная ингибирующая концентрация
- МЛУ - множественная лекарственная устойчивость
- НЗЛ - неспецифические заболевания легких

НТМБ - нетуберкулезные микобактерии

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 сек.

ПТП - противотуберкулезные препараты

ПЦР - полимкразная цепная реакция

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute (англ.) Институт клинических и лабораторных стандартов

ССС - сердечно сосудистая система

ТБ - туберкулез

ФБС - фибробронхоскопия

ФЖЕЛ - функциональная жизненная емкость легких

ФКТ - фиброзно-кавернозный туберкулёз

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость

ЭКГ - электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альховик О.И. Опыт применения метода определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде для выявления лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий / О. И. Альховик, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких – 2017. – Т. 95 – № 8 – 58–62с.
2. Анисимова А.И. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы) / А. И. Анисимова, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова, Н. В. Сапожникова, И. В. Чернохаева, П. В. Гаврилов, Е. Г. Соколович // Медицинский альянс – 2020. – Т. 8 – № 1 – 25–31с.
3. Бондаренко В.Н. Клинико-рентгенологическая характеристика микобактериозов легких / В. Н. Бондаренко, В. А. Штанзе, С. В. Гопоняко, Л. В. Золотухина // Проблемы здоровья и экологии – 2017. – Т. 52 – № 2 – 38–43с.
4. Борисова О.В. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы) / О. В. Борисова, А. В. Мордык // Медицинский Альянс – 2019. – № 2 – 35–45с.
5. Владимирова Е.Б. Нетуберкулезный микобактериоз легких - возможности диагностики в практике пульмонолога / Е. Б. Владимирова, Е. И. Шмелев, А. С. Зайцева, М. Н. Ковалевская, С. А. Касимцева, Р. Б. Амансахедов, Л. Н. Черноусова, А. Э. Эргешов, Н. М. Шмелева // Терапевтический архив – 2019. – Т. 91 – № 11 – 31–36с.
6. Гунтупова Л. Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения / Гунтупова, Лидия Доржиевна, С.Е. Борисов, П. А. Древаль, А. А. Воробьев, Ю. Д. Исаева // Туберкулез и болезни легких – 2016. – Т. 94 – № 5 – 18–26с.
7. Гунтупова Л. Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение: специальность 14.01.25 : диссертация доктора медицинских наук / Л. Д. Гунтупова ; - Москва, 2020. – С. 309. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». –

Текст : непосредственный.

8. Гунтупова Л.Д. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт / Л. Д. Гунтупова, С. Е. Борисов, И. . Соловьева, М. В. Макарова, Е. Н. Хачатурьянц // Практическая медицина – 2011. – Т. 3 – № 51 – 39–50с.
9. Гунтупова Л.Д. Микобактериозы органов дыхания / Л. Д. Гунтупова, Ф. Л. Яновна, А. Ю. Павловна, Б. А. Станиславович, Б. А. Петрович, Б. Е. Михайловна, Б. С. Евгеньевич, В. А. Александрович, Г. Ю. Юрьевна, З. Ю. Рашидовна, К. Н. Юрьевна – Москва, 2022.– 1–127с.
10. Дудолодова Т.С. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений, вызванных атипичными микобактериями / Т. С. Дудолодова // Аграрный вестник Урала – 2018. – Т. 02 – № 169 – 21–24с.
11. Егорова А.Д. Нетуберкулезный микобактериоз легких, вызванный *M. avium* complex, – клинические проявления и КТ-паттерны / А. Д. Егорова, Е. А. Киселева, А. Ю. Борисова // Вестник ЦНИИТ – 2021. – № S1(2021) – 102–103с.
12. Елисеев П.И. Диагностика и лечение легочного микобактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких / П. И. Елисеев, А. О. Марьяндышев, И. В. Тарасова, А. З. Хелдал, С. Г. Хиндеракер // Туберкулез и болезни легких – 2018. – Т. 96 – № 7 – 61–62с.
13. Ениленис И. И. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: специальность 14.01.16 : диссертация доктора медицинских наук / И. И. Ениленис ; - Москва, 2019. – С. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Текст : непосредственный.
14. Зайцева А.С. Нетуберкулезные микобактериозы легких: клинические рекомендации британского торакального общества / А. С. Зайцева // Вестник ЦНИИТ – 2018. – № 4 – 6–17с.
15. Залуцкая О.М. Особенности диагностики и лечения микобактериозов легких /

О. М. Залуцкая, Г. Л. Гуревич, В. Я. Кралько, Л. К. Суркова, В. И. Лобик, М. И. Дюсьмикеева, А. Е. Скрягин, Е. М. Скрягина // РЕЦЕПТ – 2014. – Т. 98 – № 6 – 12–23с.

16. Залуцкая О.М. Бактериологическая диагностика нетуберкулезных микобактерий в республике Беларусь / О. М. Залуцкая, Е. М. Скрягина, Л. К. Суркова, М. И. Дюсьмикеева // Лечебное дело – 2014. – Т. 2 – 29–34с.

17. Зимина В.Н. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева, Е. Н. Белобородова, Е. И. Кулабухова, Л. И. Русакова, О. В. Фесенко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2017. – Т. 19 – № 4 – 276–282с.

18. Каростик Д.В. Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики / Д. В. Каростик, П. В. Гаврилов, Л. И. Арчакова, Н. С. Соловьева, Е. А. Торкатюк, А. И. Анисимова, О. М. Колесниченко, М. В. Павлова // Медицинский Альянс – 2019. – № 2 – 46–50с.

19. Карпина Н.Л. Клинические и микробиологические аспекты диагностики нетуберкулезных микобактериозов при полостных образованиях в легких / Н. Л. Карпина, Р. Б. Асанов, Е. Р. Шишкина, Е. Е. Ларионова, И. Ю. Шабалина, А. Э. Эргешов // Вестник ЦНИИТ – 2018. – № 4 – 73–80с.

20. Корж Е.В. Микобактериозы легких у больных туберкулезом / Е. В. Корж, Н. А. Подчос, А. Ф. Завгородний, Н. В. Клепак, Е. В. Янн // Университетская Клиника – 2019. – Т. 4 – № 33 – 74–81с.

21. Краснова М.А. Результаты комплексной лабораторной диагностики туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез из различных групп диспансерного учета в городе Москве / М. А. Краснова, М. В. Сеницын, Т. В. Ванеева, А. А. Хахалина, А. Л. Собкин, С. Г. Сафонова // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2018. – Т. 1 – 32–41с.

22. Ларионова Е.Е. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при фиброзном кистозе (муковисцидозе) / Е. Е. Ларионова, И. Ю. Андриевская, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова, Л. Н. Черноусова // Уральский медицинский журнал – 2018. – Т. 08 – № 163 – 65–68с.

23. Лаушкина Ж.А. Случай диагностики микобактериоза легких у больного диссеминированным туберкулезом / Ж. А. Лаушкина, О. И. Альховик // Туберкулез и болезни легких – 2018. – Т. 96 – № 1 – 47–50с.
24. Литвинов В.И. Нетуберкулезные Микобактерии, Микобактериозы / В. И. Литвинов // Вестник ЦНИИТ – 2018. – № 2 – 5–20с.
25. Литвинов В.И. Микобактериозы органов дыхания / В. И. Литвинов, Л. Д. Гунтупова, М. В. Макарова, Е. Н. Хачатурьянц // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2019. – № 4 – 32–47с.
26. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии / В. И. Литвинов, М. В. Макарова, М. А. Краснова – Москва: МНПЦБТ, 2008.– 256с.
27. Лямин А.В. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала / А. В. Лямин, Д. Д. Исмагуллин, А. В. Жестков, А. М. Ковалёв, Л. А. Барышникова, С. С. Неняйкин // Инфекция и иммунитет – 2017. – Т. 7 – № 3 – 285–291с.
28. Лямин А.В. Лабораторная диагностика микобактериозов у пациентов с муковисцидозом (обзор литературы) / А. В. Лямин, Д. Д. Исмагуллин, А. В. Жестков, О. В. Кондратенко // Клиническая лабораторная диагностика – 2018. – Т. 63 – № 5 – 315–320с.
29. Лямин А.В. Нетуберкулезные микобактерии: современные возможности видовой идентификации / А. В. Лямин, А. М. Ковалёв, А. В. Жестков, О. В. Кондратенко, Д. Д. Исмагуллин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2017. – Т. 19 – № 1 – 11–14с.
30. Макарова М.В. Нетуберкулезные микобактерии / М. В. Макарова, Л. Д. Гунтупова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение – 2020. – Т. 20 – № 2 – 97–102с.
31. Макарова М.В. Сравнительное изучение лекарственной чувствительности медленно растущих микобактерий (*M. Kansasii* и *M. Xenopi*) / М. В. Макарова, Д. А. Кудлай, Е. Н. Хачатурьянц, Л. Д. Гунтупова, Ю. Д. Михайлова, Г. Е. Фрейман, В. И. Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2019. – № 1 – 25–31с.

32. Макарова М.В. Изучение лекарственной чувствительности медленно растущих микобактерий вида *M. Xenopi* / М. В. Макарова, Е. Н. Хачатурьянц, М. А. Краснова, К. Ю. Галкина, Л. Д. Гунтупова, А. О. Чиждова, В. И. Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2018. – № 3 – 26–31с.
33. Мастерова И.Ю. Лучевая диагностика полостной формы нетуберкулезного микобактериоза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией (клинические случаи) / И. Ю. Мастерова, П. В. Гаврилов, Г. А. Жемкова, О. М. Ольдберг, Н. А. Турсунова // Медицинский Альянс – 2018. – Т. 1 – 74–78с.
34. Межебовский В.Р. Выявляемость нетуберкулезных микобактерий среди больных туберкулезом легких, проживающих в территориях с различной экологической отягощенностью / В. Р. Межебовский, Е. В. Шмакова, А. В. Межебовский, Н. А. Пашкова, А. . Требесова // Современные проблемы науки и образования – 2021. – № №3 – 153–153с.
35. Оттен Т.Ф. Микобактериоз / Т. Ф. Оттен, А. В. Васильев – Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2005.– 218с.
36. Парпиева Н.Н. Нетуберкулезные микобактерии во фтизиопульмонологической практике в Республике Узбекистан / Н. Н. Парпиева, С. А. Султанов, М. Х. Джурабаева, Е. В. Анварова // Туберкулёз и болезни лёгких – 2021. – Т. 99 – № 4 – 52–56с.
37. Петров И.В. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов / И. В. Петров, Т. Х. Амирова, Л. В. Петрова, Ф. С. Петрова, Э. В. Севастьянова, Р. И. Валиев // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2020. – Т. 19 – № 3 – 89–94с.
38. Репин Ю.М. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких / Ю. М. Репин – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2007.– 168с.
39. Севастьянова Э.В. Оценка результатов выявления микобактерий , полученных различными методами исследования / Э. В. Севастьянова, Е. Е. Ларионова, Т. Г. Смирнова, И. Ю. Андриевская, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Медицинский альянс – 2018. – № 3 – 25–30с.
40. Северова Л.П. Хирургическое лечение нетуберкулезного микобактериоза

легких / Л. П. Северова, Д. Б. Гиллер, И. И. Ениленис, Г. В. Щербакова, М. А. Ельцова, К. И. Мягченкова, Ф. Г. Проскураков, Л. Г. Шамирян, В. С. Морозова // Вестник ЦНИИТ – 2021. – № 2 – 60–73с.

41. Сергеева В.А. Микобактериоз легких у пациентки с бронхоэктатической болезнью: клинический случай / В. А. Сергеева, Т. Н. Панкова, Т. В. Гаврищук // Фарматека – 2020. – № 5 – 117–123с.

42. Смирнова Т.Г. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) / Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Е. Е. Ларионова, И. Ю. Андриевская, В. В. Устинова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких – 2017. – Т. 95 – № 5 – 54–59с.

43. Старкова Д.А. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного Федерального Округа России / Д. А. Старкова, В. Ю. Журавлев, А. А. Вязовая, Н. С. Соловьева, О. Н. Куликова, О. В. Нарвская // Туберкулез и болезни легких – 2019. – Т. 6 – № 97 – 16–23с.

44. Степанян И.Э. Туберкулез и микобактериоз легких у одного пациента: особенности диагностики и лечения / И. Э. Степанян, Т. Р. Багдасарян, Е. Е. Ларионова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, А. С. Зайцева, Л. Н. Черноусова, А. Э. Эргешов // Вестник ЦНИИТ – 2019. – № 1 – 84–90с.

45. Шульгина М.В. Патогенные и условно-патогенные микобактерии / М. В. Шульгина, О. В. Нарвская, И. В. Мокроусов, И. А. Васильева – Москва: НЬЮ-ТЕРРА, 2018.– 104с.

46. Эргешов А.Э. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров / А. Э. Эргешов, Е. И. Шмелёв, М. Н. Ковалевская, Н. Л. Карпина, Е. Е. Ларионова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких – 2016. – Т. 94 – № 9 – 39–43с.

47. МКБ 10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. URL: <https://mkb-10.com/> (accessed: 10.04.2022).

48. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию

диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания” [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (accessed: 15.08.2022).

49. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёзного плеврита [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28982991> (accessed: 06.07.2019).

50. Приказ от 21 марта 2003 №109 О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901868614> (accessed: 15.08.2022).

51. Abate G. Variability in the Management of Adults With Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease / G. Abate, J. T. Stapleton, N. Rouphael, B. Creech, J. E. Stout, H. M. El Sahly, L. Jackson, F. J. Leyva, K. M. Tomashek, M. Tibbals, N. Watson, A. Miller, E. Charbek, J. Siegner, M. Sokol-Anderson, R. Nayak, G. Dahlberg, P. Winokur, G. Alaaeddine, N. Beydoun, K. Sokolow, N. P. Kown, S. Phillips, A. W. Baker, N. Turner, E. Walter, E. Guy, S. Frey // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Т. 72 – № 7 – 1127–1137с.

52. Adelman M.H. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2018. – Т. 24. – № 3. – 212–219с.

53. Ahmed I. Identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital: a cross-sectional study / I. Ahmed, K. Jabeen, R. Hasan // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Т. 13 – № 1 – 493с.

54. Alffenaar J.-W. Therapeutic Drug Monitoring in Non-Tuberculosis Mycobacteria Infections / J.-W. Alffenaar, A.-G. Märtsen, S. K. Heysell, J.-G. Cho, A. Patanwala, G. Burch, H. Y. Kim, M. G. G. Sturkenboom, A. Byrne, D. Marriott, I. Sandaradura, S. Tiberi, V. Sintchenko, S. Srivastava, C. A. Peloquin // *Clin. Pharmacokinet.* – 2021. – Т. 60 – № 6 – 711–725с.

55. Andréjak C. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d’expression respiratoire // *Rev. Mal. Respir.* – 2011. – Т. 28. – № 10. – 1293–1309с.

56. Anjos L.R.B. Dos Non-tuberculous mycobacterial lung disease: A brief review focusing on radiological findings // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2020. – Т. 53. – 1–9с.

57. Asakura T. Long-term Outcome of Pulmonary Resection for Nontuberculous

- Mycobacterial Pulmonary Disease / T. Asakura, N. Hayakawa, N. Hasegawa, H. Namkoong, K. Takeuchi, S. Suzuki, M. Ishii, T. Betsuyaku, Y. Abe, M. Ouchi // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – T. 65 – № 2 – 244–251c.
58. Bakuła Z. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease / Z. Bakuła, J. Kościuch, A. Safianowska, M. Proboszcz, J. Bielecki, J. van Ingen, R. Krenke, T. Jagielski // *Respir. Med.* – 2018. – T. 139 – 91–100c.
59. Benwill J.L. *Mycobacterium abscessus*: Challenges in diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2014. – T. 27. – № 6. – 506–510c.
60. Bhalla G.S. Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria / G. S. Bhalla, M. S. Sarao, D. Kalra, K. Bandyopadhyay, A. R. John // *Pract. Lab. Med.* – 2018. – T. 12 – e00107c.
61. Burke A. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Drug Treatment of Non-Tuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis / A. Burke, D. Smith, C. Coulter, S. C. Bell, R. Thomson, J. A. Roberts // *Clin. Pharmacokinet.* – 2021. – T. 60 – № 9 – 1081–1102c.
62. Byrne A.S. Methods for Detecting Mycobacterial Mixed Strain Infections—A Systematic Review / A. S. Byrne, A. Goudreau, N. Bissonnette, I. C. Shamputa, K. Tahlan // *Front. Genet.* – 2020. – T. 11 – 600692c.
63. Chen C. Detection of *Mycobacterium kansasii* using a combination of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and lateral flow biosensors / C. Chen, J. Lu, B. Long, Z. Rao, Y. Gao, W. Wang, W. Gao, J. Yang, S. Zhang // *Int. Microbiol.* – 2021. – T. 24 – № 1 – 75–82c.
64. Chen J. Clinical Efficacy and Adverse Effects of Antibiotics Used to Treat *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. / J. Chen, L. Zhao, Y. Mao, M. Ye, Q. Guo, Y. Zhang, L. Xu, Z. Zhang, B. Li, H. Chu // *Front. Microbiol.* – 2019. – T. 10 – № AUG – 1977c.
65. Chimukuche N.M. Genetic Manipulation of Non-tuberculosis Mycobacteria. / N. M. Chimukuche, M. J. Williams // *Front. Microbiol.* – 2021. – T. 12 – 633510c.
66. Choi H. High-Resolution CT Findings as Predictive Factors for Recurrent Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease after Successful Treatment. / H. Choi,

- M. J. Cha, Y. S. Kim, J. C. Choi // *J. Clin. Med.* – 2021. – T. 10 – № 2 – 172c.
67. Choi H. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Acquired Macrolide-Resistant *Mycobacterium abscessus* Lung Disease / H. Choi, S.-Y. Kim, D. H. Kim, H. J. Huh, C.-S. Ki, N. Y. Lee, S.-H. Lee, S. Shin, S. J. Shin, C. L. Daley, W.-J. Koh // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – T. 61 – № 10 – e01146-17c.
68. Choo S.W. Comparative genome analyses of *Mycobacteroides immunogenum* reveals two potential novel subspecies / S. W. Choo, S. Rishik, W. Y. Wee // *Microb. Genomics* – 2020. – T. 6 – № 12 – 1–12c.
69. Chu H.Q. Chest imaging comparison between non-tuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smear-positive patients / H. Q. Chu, B. Li, L. Zhao, D. D. Huang, Z. M. Zhang, J. F. Xu, J. B. Zhang, T. Gui, L. Y. Xu, X. W. Sun // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – T. 19 – № 13 – 2429–2439c.
70. Chung M.J. Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in nonAIDS adults: Comparisons of thin-section CT findings / M. J. Chung, K. S. Lee, W. J. Koh, T. S. Kim, E. Y. Kang, S. S. M. Kim, O. J. Kwon, S. S. M. Kim // *Eur. Radiol.* – 2006. – T. 16 – № 9 – 1934–1941c.
71. Corpe R.F. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. / R. F. Corpe // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – T. 3 – № 5 – 1064–7c.
72. Cowman S. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease / S. Cowman, J. Van Ingen, D. E. Griffith, M. R. Loebinger // *Eur. Respir. J.* – 2019. – T. 54 – № 1 – 1900250c.
73. Crilly N.P. The New Frontier of Host-Directed Therapies for *Mycobacterium avium* Complex / N. P. Crilly, S. K. Ayeh, P. C. Karakousis // *Front. Immunol.* – 2021. – T. 11 – 623119c.
74. Dailloux M. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients / M. Dailloux, M. L. Abalain, C. Laurain, L. Lebrun, C. Loos-Ayav, A. Lozniewski, J. Maugein, R. Bauriaud, P. Bemer, A. Bourgoin, L. Brasme, E. Cambau, A. Carricajo, C. Carriere, B. Cattier, S. Coignard, M. Chomarat, G. Couetdic, M. F. David, L. Deforges, F. Doucet-Populaire, J. M. Duez, M. C. Gutierrez,

J. L. Hermann, V. Jarlier, V. Lalande, L. Landraud, N. Lemaitre, B. Malbruny, C. Martin, C. Offredo, M. Pestel-Caron, J. P. Romaszko, E. Ronco, A. Rossier, D. Sicard, D. Terru, C. Truffot-Pernot, A. Vachée, V. Vincent // *Eur. Respir. J.* – 2006. – T. 28 – № 6 – 1211–1215c.

75. Daley C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline / C. L. Daley, J. M. Iaccarino, C. Lange, E. Cambau, R. J. Wallace, C. Andrejak, E. C. Böttger, J. Brozek, D. E. Griffith, L. Guglielmetti, G. A. Huitt, S. L. Knight, P. Leitman, T. K. Marras, K. N. Olivier, M. Santin, J. E. Stout, E. Tortoli, J. Van Ingen, D. Wagner, K. L. Winthrop // *Eur Respir J* – 2020. – T. 56 – 2000535c.

76. Davidson P.T. The diagnosis and management of disease caused by *M. avium* complex, *M. kansasii*, and other mycobacteria. / P. T. Davidson // *Clin. Chest Med.* – 1989. – T. 10 – № 3 – 431–43c.

77. Diel R. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review / R. Diel, M. Lipman, W. Hoefsloot // *BMC Infect. Dis.* – 2018. – T. 18 – № 1 – 206c.

78. Dohál M. Whole Genome Sequencing in the Management of Non-Tuberculous Mycobacterial Infections / M. Dohál, I. Porvazník, I. Solovič, J. Mokřý // *Microorganisms* – 2021. – T. 9 – № 11 – 2237c.

79. Donohue M.J. Epidemiological risk factors and the geographical distribution of eight *Mycobacterium* species / M. J. Donohue // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – T. 21 – № 1.

80. El-Solh A.A. Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients / A. A. El-Solh, J. Nopper, M. R. Abul-Khoudoud, S. M. Sherif, A. T. Aquilina, B. J. B. Grant // *Chest* – 1998. – T. 114 – № 1 – 138–145c.

81. Evans A.J. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. / A. J. Evans, A. J. Crisp, R. B. Hubbard, A. Colville, S. A. Evans, I. D. A. Johnston // *Thorax* – 1996. – T. 51 – № 12 – 1243c.

82. Falkinham, III J.O. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment / J. O. Falkinham, III // *J. Appl. Microbiol.* – 2009. – T. 107 –

№ 2 – 356–367c.

83. Feliciano C.S. Xpert MTB/RIF performance to diagnose tuberculosis and rifampicin resistance in a reference centre in southern Brazil. / C. S. Feliciano, L. J. B. Menon, L. M. P. Anselmo, A. Dippenaar, R. M. Warren, W. A. Silva, V. R. Bollela // *ERJ open Res.* – 2019. – T. 5 – № 3 – 00043–02019c.

84. Feng J.-Y. Clinical relevance and diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in populations at risk / J.-Y. Feng, W.-C. Chen, Y.-Y. Chen, W.-J. Su // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2020. – T. 119 – S23–S31c.

85. Findlay J.M. Radiological Presentation of a Giant Bulla as a Tension Pneumothorax / J. M. Findlay, M. J. Keogh, F. J. Taghavi, R. A. Sayeed // *J. Emerg. Med.* – 2012. – T. 43 – № 3 – e211–e213c.

86. Flume P.A. Development of Drugs for Nontuberculous Mycobacterial Disease / P. A. Flume, D. E. Griffith, J. D. Chalmers, C. L. Daley, K. Olivier, A. O'Donnell, T. Aksamit, S. Kasperbauer, A. Leitman, K. L. Winthrop // *Chest* – 2021. – T. 159 – № 2 – 537–543c.

87. Foongladda S. Multi-probe real-time PCR identification of common mycobacterium species in blood culture broth / S. Foongladda, S. Pholwat, B. Eampokalap, P. Kiratisin, R. Sutthent // *J. Mol. Diagnostics* – 2009. – T. 11 – № 1 – 42–48c.

88. Forbes B.A. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria / B. A. Forbes, G. S. Hall, M. B. Miller, S. M. Novak, M. C. Rowlinson, M. Salfinger, A. Somoskövi, D. M. Warshauer, M. L. Wilson // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – T. 31 – № 2.

89. Fukushima K. Long-Term Treatment Outcome of Progressive Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease / K. Fukushima, S. Kitada, Y. Abe, Y. Yamamoto, T. Matsuki, H. Kagawa, Y. Oshitani, K. Tsujino, K. Yoshimura, M. Miki, K. Miki, H. Kida // *J. Clin. Med.* – 2020. – T. 9 – № 5 – 1315c.

90. Fukushima K. First line treatment selection modifies disease course and long-term clinical outcomes in Mycobacterium avium complex pulmonary disease / K. Fukushima, S. Kitada, S. Komukai, T. Kuge, T. Matsuki, H. Kagawa, K. Tsujino, M. Miki, K. Miki, H. Kida // *Sci. Rep.* – 2021. – T. 11 – № 1.

91. Fukushima K. The impact of adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on prognosis and outcome / K. Fukushima, M. Miki, Y. Matsumoto, E. Uda, Y. Yamamoto, Y. Kogita, Y. Kagawa, T. Matsuki, H. Kagawa, Y. Oshitani, D. Motooka, K. Tsujino, K. Yoshimura, K. Miki, A. Hayashi, S. Nakamura, S. Kitada, Y. Takeuchi, H. Kida // *Respir. Res.* – 2020. – T. 21 – № 1 – 153c.
92. Furuuchi K. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan / K. Furuuchi, K. Morimoto, T. Yoshiyama, Y. Tanaka, K. Fujiwara, M. Okumura, K. Izumi, Y. Shiraishi, S. Mitarai, H. Ogata, A. Kurashima, K. Yoshimori, K. Ohta, H. Goto, Y. Sasaki // *Respir. Med.* – 2019. – T. 152 – 74–80c.
93. Garg M. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 2: Fungal, mycobacterial, and parasitic. / M. Garg, N. Prabhakar, A. Gulati, R. Agarwal, S. Dhooria // *Polish J. Radiol.* – 2019. – T. 84 – e214–e223c.
94. Ghio A.J. Application of diagnostic criteria for non-tuberculous mycobacterial disease to a case series of mycobacterial-positive isolates / A. J. Ghio, G. S. Smith, S. DeFlorio-Barker, K. P. Messier, E. Hudgens, M. S. Murphy, J.-M. Maillard, J. E. Stout, E. D. Hilborn // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2019. – T. 17 – 100133c.
95. Giller D.B. Surgical Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease and a Combination of Nontuberculous Mycobacterium Pulmonary Disease and Pulmonary Tuberculosis / D. B. Giller, G. V. Shcherbakova, A. N. Gerasimov, S. V. Smerdin, I. I. Martel, O. S. Kesaev, V. V. Korojev, L. P. Severova // *Int. J. Infect. Dis.* – 2022. – T. 120 – 12–21c.
96. Gkartziou F. Nanobiosystems for Antimicrobial Drug-Resistant Infections. / F. Gkartziou, N. Giormezis, I. Spiliopoulou, S. G. Antimisiaris // *Nanomater.* (Basel, Switzerland) – 2021. – T. 11 – № 5 – 1075c.
97. Gopaldaswamy R. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment / R. Gopaldaswamy, S. Shanmugam, R. Mondal, S. Subbian // *J. Biomed. Sci.* – 2020. – T. 27 – № 1 – 74c.
98. Griffith D.E. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases / D. E. Griffith, T. Aksamit,

B. A. Brown-Elliott, A. Catanzaro, C. Daley, F. Gordin, S. M. Holland, R. Horsburgh, G. Huitt, M. F. Iademarco, M. Iseman, K. Olivier, S. Ruoss, C. F. Von Reyn, R. J. Wallace, K. Winthrop // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – T. 175 – № 4 – 367–416c.

99. Griffith D.E. Nontuberculous Mycobacterial Disease / D. E. Griffith, B. A. Brown-Elliott, J. van Ingen, E. D. Chan, E. Henkle, K. L. Winthrop., L. Lande / Editors: D.E. Griffith. – Cham: Humana Press, 2019. Вып. 1 – 1–515c.

100. Griffith D.E. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease / D. E. Griffith, R. Thomson, P. A. Flume, T. R. Aksmit, S. K. Field, D. J. Addrizzo-Harris, K. Morimoto, W. Hoefsloot, K. C. Mange, D. W. Yuen, M. Ciesielska, R. J. Wallace, J. van Ingen, B. A. Brown-Elliott, C. Coulter, K. L. Winthrop // *Chest* – 2021. – T. 160 – № 3 – 831–842c.

101. Guglielmetti L. Human infections due to nontuberculous mycobacteria: the infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view / L. Guglielmetti, F. Mougari, A. Lopes, L. Raskine, E. Cambau // *Future Microbiol.* – 2015. – T. 10 – № 9 – 1467–1483c.

102. Haworth C.S. British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) / C. S. Haworth, J. Banks, T. Capstick, A. J. Fisher, T. Gorsuch, I. F. Laurensen, A. Leitch, M. R. Loebinger, H. J. Milburn, M. Nightingale, P. Ormerod, D. Shingadia, D. Smith, N. Whitehead, R. Wilson, R. A. Floto // *Thorax* – 2017. – T. 72 – № Suppl 2 – ii1–ii64c.

103. Haworth C.S. Introducing the new BTS Guideline: Management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) / C. S. Haworth, R. A. Floto // *Thorax* – 2017. – T. 72 – № 11 – 969–970c.

104. Hoy S.M. Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Profile of Its Use // *Clin. Drug Investig.* – 2021. – T. 41. – № 4. – 405–412c.

105. Hoza A.S. Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes / A. S. Hoza, S. G. M. Mfinanga, A. C. Rodloff, I. Moser, B. König //

BMC Res. Notes – 2016. – T. 9 – № 1 – 109c.

106. Huang H.-L. Predictors of radiographic progression for NTM–pulmonary disease diagnosed by bronchoscopy / H.-L. Huang, M.-R. Lee, C.-J. Liu, M.-H. Cheng, P.-L. Lu, J.-Y. Wang, I.-W. Chong // *Respir. Med.* – 2020. – T. 161 – 105847c.

107. Huang J.H. Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: Diagnostic and management limitations / J. H. Huang, P. N. Kao, V. Adi, S. J. Ruoss // *Chest* – 1999. – T. 115 – № 4 – 1033–1040c.

108. Huang Y.-C. Clinical outcome of Mycobacterium abscessus infection and antimicrobial susceptibility testing / Y.-C. Huang, M.-F. Liu, G.-H. Shen, C.-F. Lin, C.-C. Kao, P.-Y. Liu, Z.-Y. Shi // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2010. – T. 43 – № 5 – 401–6c.

109. Huh H.J. Recent advances in molecular diagnostics and understanding mechanisms of drug resistance in nontuberculous mycobacterial diseases / H. J. Huh, S. Y. Kim, B. W. Jhun, S. J. Shin, W. J. Koh // *Infect. Genet. Evol.* – 2019. – T. 72 – 169–182c.

110. Ingen J. van Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease / J. van Ingen – W.B. Saunders, 2015.

111. Ingen J. Van Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections / J. Van Ingen // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – T. 34 – № 1 – 103–109c.

112. Ingen J. van Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. / J. van Ingen, A. F. T. M. Verhagen, P. N. R. Dekhuijzen, D. van Soolingen, C. Magis-Escurra, M. J. Boeree, W. C. M. de Lange // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – T. 14 – № 1 – 99–105c.

113. Jarand J. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease / J. Jarand, A. Levin, L. Zhang, G. Huitt, J. D. Mitchell, C. L. Daley // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – T. 52 – № 5 – 565–571c.

114. Jeon D. Infection Source and Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease / D. Jeon // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2019. – T. 82 – № 2 – 94c.

115. Jeon K. Antibiotic treatment of Mycobacterium abscessus lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. / K. Jeon, O. J. Kwon, N. Y. Lee, B.-J. Kim,

Y.-H. Kook, S.-H. Lee, Y. K. Park, C. K. Kim, W.-J. Koh // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – T. 180 – № 9 – 896–902c.

116. Jeong Y.J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings / Y. J. Jeong, K. S. Lee, W. J. Koh, J. Han, T. S. Kim, O. J. Kwon // *Radiology* – 2004. – T. 231 – № 3 – 880–886c.

117. JY K. Outcomes of adjunctive surgery for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease / K. JY, P. S, P. IK, K. CH, K. YT, K. J, Y. JJ, K. N // *BMC Pulm. Med.* – 2021. – T. 21 – № 1 – 312c.

118. Kahkouee S. Multidrug resistant tuberculosis versus non-tuberculous mycobacterial infections: A CT-scan challenge / S. Kahkouee, E. Esmi, A. Moghadam, M. B. Karam, L. Mosadegh, S. Salek, P. Tabarsi // *Brazilian J. Infect. Dis.* – 2013. – T. 17 – № 2 – 137–142c.

119. Kang H.-R. Clinical Implications of Size of Cavities in Patients With Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Single-Center Cohort Study / H.-R. Kang, E. J. Hwang, S. A. Kim, S. M. Choi, J. Lee, C.-H. Lee, J.-J. Yim, N. Kwak – 2021. – T. 8 – № 3 – ofab087c.

120. Kang H.K. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease / H. K. Kang, H. Y. Park, D. Kim, B. H. Jeong, K. Jeon, J. H. Cho, H. K. Kim, Y. S. Choi, J. Kim, W. J. Koh // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – T. 15 – № 1 – 1–9c.

121. Karamat A. Isolation of non-tuberculous mycobacteria among tuberculosis patients, a study from a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan / A. Karamat, A. Ambreen, A. Ishtiaq, S. Tahseen, M. A. Rahman, T. Mustafa // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – T. 21 – № 1 – 381c.

122. Khosravi A.D. Molecular Identification, and Characterization of Mycobacterium kansasii Strains Isolated from Four Tuberculosis Regional Reference Laboratories in Iran During 2016-2018. / A. D. Khosravi, B. Asban, M. Hashemzadeh, R. Nashibi // *Infect. Drug Resist.* – 2020. – T. 13 – 2171–2180c.

123. Kim C. Comparison of chest CT findings in nontuberculous mycobacterial diseases

vs. Mycobacterium tuberculosis lung disease in HIV-negative patients with cavities / C. Kim, S. H. Park, S. Y. Oh, S.-S. Kim, K.-W. Jo, T. S. Shim, M. Y. Kim // PLoS One – 2017. – T. 12 – № 3 – e0174240c.

124. Kim H.-J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease diagnosed by two methods: a prospective cohort study / H.-J. Kim, J. H. Lee, S. H. Yoon, S. A. Kim, M. S. Kim, S. M. Choi, J. Lee, C.-H. Lee, S. K. Han, J.-J. Yim // BMC Infect. Dis. – 2019. – T. 19 – № 1 – 468c.

125. Kim T.S. Hypothesis on the evolution of cavitory lesions in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection: thin-section CT and histopathologic correlation / T. S. Kim, W. J. Koh, J. Han, M. J. Chung, J. H. Lee, K. S. Lee, O. J. Kwon // AJR. Am. J. Roentgenol. – 2005. – T. 184 – № 4 – 1247–1252c.

126. Kobashi Y. The microbiological and clinical effects of combined therapy according to guidelines on the treatment of pulmonary Mycobacterium avium complex disease in Japan - Including a follow-up study / Y. Kobashi, T. Matsushima // Respiration – 2007. – T. 74 – № 4 – 394–400c.

127. Koh W.-J. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. / W.-J. Koh, Y. H. Kim, O. J. Kwon, Y. S. Choi, K. Kim, Y. M. Shim, J. Kim // J. Korean Med. Sci. – 2008. – T. 23 – № 3 – 397–401c.

128. Koh W.J. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection / W. J. Koh, S. L. Kyung, O. J. K. Jung Kwon, J. J. Yeon, S. H. Kwak, S. K. Tae // Radiology – 2005. – T. 235 – № 1 – 282–288c.

129. Komm O.D. In Vitro Assessment of Drug Activity Against Mycobacterium ulcerans / O. D. Komm, D. V. Almeida, P. J. Converse, E. L. Nuermberger // Methods Mol. Biol. – 2022. – T. 2387 – 189–194c.

130. Kwak N. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest / N. Kwak, C. H. Lee, H.-J. J. Lee, Y. A. Kang, J. H. Lee, S. K. Han, J.-J. J. Yim // Eur. Radiol. – 2016. – T. 26 – № 12 – 4449–4456c.

131. Kwak N. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes / N. Kwak, J. H. Lee,

- H.-J. Kim, S. A. Kim, J.-J. Yim // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – T. 20 – № 1 – 293c.
132. Kwon Y.S. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease / Y. S. Kwon, W. J. Koh // *J. Korean Med. Sci.* – 2016. – T. 31 – № 5 – 649–659c.
133. Lam D.L. Radiologic computed tomography features of Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis / D. L. Lam, S. G. Kapnadak, J. D. Godwin, G. A. Kicska, M. L. Aitken, S. N. Pipavath // *Clin. Respir. J.* – 2018. – T. 12 – № 2 – 459–466c.
134. Lang-Lazdunski L. Pulmonary resection for Mycobacterium xenopi pulmonary infection. / L. Lang-Lazdunski, C. Offredo, F. Le Pimpec-Barthes, C. Danel, A. Dujon, M. Riquet // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – T. 72 – № 6 – 1877–82c.
135. Lu M. Surgery in nontuberculous mycobacteria pulmonary disease. / M. Lu, D. Fitzgerald, J. Karpelowsky, H. Selvadurai, C. Pandit, P. Robinson, B. J. Marais // *Breathe (Sheffield, England)* – 2018. – T. 14 – № 4 – 288–301c.
136. Lu P.L. Evaluation of a membrane array for detection of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria in positive liquid cultures / P. L. Lu, Y. C. Lin, Y. C. Yang, R. Jou, S. C. Huang, Y. S. Jenh, H. H. Huang, T. C. Chang // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – T. 75 – № 4 – 337–341c.
137. Luo R.F. Rapid detection of acquired and inducible clarithromycin resistance in Mycobacterium abscessus group by a simple real-time PCR assay / R. F. Luo, C. Curry, N. Taylor, I. Budvytiene, N. Banaei // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – T. 53 – № 7 – 2337–2339c.
138. Matsumoto Y. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles / Y. Matsumoto, T. Kinjo, D. Motooka, D. Nabeya, N. Jung, K. Uechi, T. Horii, T. Iida, J. Fujita, S. Nakamura // *Emerg. Microbes Infect.* – 2019. – T. 8 – № 1 – 1043–1053c.
139. Matveychuk A. Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii and other NTM infections / A. Matveychuk, L. Fuks, R. Priess, I. Hahim, D. Shitrit // *Respir. Med.* – 2012. – T. 106 – № 10 – 1472–1477c.
140. Maurya A.K. Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria among Extrapulmonary Tuberculosis Cases in Tertiary Care Centers in Northern India / A. K. Maurya, V. L. Nag, S. Kant, R. A. S. Kushwaha, M. Kumar, A. K. Singh, T. N. Dhole //

Biomed Res. Int. – 2015. – T. 2015 – 1–5c.

141. Meyer J. J. G. Holt (Editor-In-Chief), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Volume 2 (Editors: P. H. A. Sneath, N. S. Mair, H. E. Sharpe). XXIII + 630S., 262 Abb., 168 Tab. Baltimore-London-Los Angeles-Sydney 1986. Williams and Wilkins. ISBN: 0-683 / J. Meyer // *J. Basic Microbiol.* – 1987. – T. 27 – № 7 – 398–398c.

142. Minias A. Subspecies-specific sequence detection for differentiation of *Mycobacterium abscessus* complex / A. Minias, L. Żukowska, J. Lach, T. Jagielski, D. Strapagiel, S. Y. Kim, W. J. Koh, H. Adam, R. Bittner, S. Truden, M. Žolnir-Dovč, J. Dziadek // *Sci. Rep.* – 2020. – T. 10 – № 1 – 16415c.

143. Mitchell J.D. Anatomic Lung Resection for Nontuberculous Mycobacterial Disease / J. D. Mitchell, A. Bishop, A. Cafaro, M. J. Weyant, M. Pomerantz // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – T. 85 – № 6 – 1887–1893c.

144. Moore J.E. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006 / J. E. Moore, M. E. Kruijshaar, L. P. Ormerod, F. Drobniewski, I. Abubakar // *BMC Public Health* – 2010. – T. 10 – № 1 – 612c.

145. Moran J.F. Long-term Results of Pulmonary Resection for Atypical Mycobacterial Disease / J. F. Moran, L. G. Alexander, E. W. Staub, W. G. Young, W. C. Sealy // *Ann. Thorac. Surg.* – 1983. – T. 35 – № 6 – 597–604c.

146. Morimoto K. A laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013 / K. Morimoto, N. Hasegawa, K. Izumi, H. Namkoong, K. Uchimura, T. Yoshiyama, Y. Hoshino, A. Kurashima, J. Sokunaga, S. Shibuya, M. Shimojima, M. Ato, S. Mitarai // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – T. 14 – № 1 – 49–56c.

147. Morrisette T. Preliminary, Real-world, Multicenter Experience With Omadacycline for *Mycobacterium abscessus* Infections. / T. Morrisette, S. Alosaimy, J. V Philley, C. Wadle, C. Howard, A. J. Webb, M. P. Veve, M. L. Barger, J. Bouchard, T. W. Gore, A. M. Lagnf, I. Ansari, C. Mejia-Chew, K. A. Cohen, M. J. Rybak // *Open forum Infect. Dis.* – 2021. – T. 8 – № 2 – ofab002c.

148. Mougari F. Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria / F. Mougari,

J. Loiseau, N. Veziris, C. Bernard, B. Bercot, W. Sougakoff, V. Jarlier, L. Raskine, E. Cambau, A. Aubry, F. Brossier, A. Chauffour, E. Lecorche, F. Reibel, J. Robert // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – T. 72 – № 6 – 1669–1677c.

149. Muñoz-Muñoz L. Repurposing Avermectins and Milbemycins against *Mycobacteroides abscessus* and Other Nontuberculous Mycobacteria. / L. Muñoz-Muñoz, C. Shoen, G. Sweet, A. Vitoria, T. J. Bull, M. Cynamon, C. J. Thompson, S. Ramón-García // *Antibiot. (Basel, Switzerland)* – 2021. – T. 10 – № 4 – 381c.

150. Myung J.C. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: Comparison between *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* infection / J. C. Myung, S. L. Kyung, W. J. Koh, H. L. Ju, S. K. Tae, J. K. O, S. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – T. 20 – № 5 – 777–783c.

151. Nasiri M.J. Role of Clofazimine in Treatment of *Mycobacterium avium* Complex. / M. J. Nasiri, T. Calcagno, S. S. Hosseini, A. Hematian, N. Y. Nojookambari, M. Karimi-Yazdi, M. Mirsaedi // *Front. Med.* – 2021. – T. 8 – 638306c.

152. Nasiri M.J. Antibiotic therapy success rate in pulmonary *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis / M. J. Nasiri, G. Ebrahimi, S. Arefzadeh, S. Zamani, Z. Nikpor, M. Mirsaedi // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2020. – T. 18 – № 3 – 263–273c.

153. Nelson K.G. Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. / K. G. Nelson, D. E. Griffith, B. A. Brown, R. J. Wallace // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – T. 66 – № 2 – 325–30c.

154. Nie W. Species identification of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* using *rpoB* and *hsp65*, and susceptibility testing to eight antibiotics / W. Nie, H. Duan, H. Huang, Y. Lu, D. Bi, N. Chu // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – T. 25 – 170–174c.

155. Nie W. The analysis of species identification and susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus* / W. Nie, H. Duan, H. Huang, Y. Lu, N. Chu // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* – 2014. – T. 37 – № 7 – 517–521c.

156. Nie W. Species Identification and Clarithromycin Susceptibility Testing

of 278 Clinical Nontuberculosis Mycobacteria Isolates / W. Nie, H. Duan, H. Huang, Y. Lu, N. Chu // *Biomed Res. Int.* – 2015. – T. 2015 – 1–7c.

157. Ono N. Surgical management of mycobacterium avium complex disease / N. Ono, K. Satoh, H. Yokomise, K. Tamura, S. Horikawa, Y. Suzuki, H. Nishiyama, N. Maekawa // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – T. 45 – № 6 – 311–313c.

158. Park J. Progression and treatment outcomes of lung disease caused by mycobacterium abscessus and mycobacterium massiliense / J. Park, J. Cho, C. H. Lee, S. K. Han, J. J. Yim // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – T. 64 – № 3 – 301–308c.

159. Park S.-K.K. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / S.-K. K. Park, J.-H. H. Kim, H. Kang, J. S. Cho, R. A. Smego // *Int. J. Infect. Dis.* – 2009. – T. 13 – № 2 – 170–175c.

160. Peralta G. Use of Nucleic Acid Amplification Tests in Tuberculosis Patients in California, 2010 - 2013 / G. Peralta, P. Barry, L. Pascopella // *Open Forum Infect Dis* – 2016. – T. 3 – № 4 – 230–239c.

161. Pezzia W. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin / W. Pezzia, J. W. Raleigh, M. C. Bailey, E. A. Toth, J. Silverblatt // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – T. 3 – № 5 – 1035–1039c.

162. Pomerantz M. Surgical management of resistant Mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections / M. Pomerantz, L. Madsen, M. Goble, M. Iseman // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – T. 52 – № 5 – 1108–1112c.

163. Portell-Buj E. Comparison of two-drug combinations, amikacin/ tigecycline/ imipenem and amikacin/ tigecycline/ clarithromycin against *Mycobacteroides abscessus* subsp. *abscessus* using the in vitro time-kill assay / E. Portell-Buj, Q. Bonet-Rossinyol, A. López-Gavín, A. Roman, M. Fernández-Pittol, G. Tudó, J. Gonzalez-Martin // *J. Antibiot. (Tokyo)*. – 2021. – T. 74 – № 4 – 285–290c.

164. Porvaznik I. Non-tuberculous mycobacteria: Classification, diagnostics, and therapy / I. Porvaznik, I. Solovič, J. Mokřý // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – T. 944 – 19–25c.

165. Raju R.M. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease / R. M. Raju, S. M. Raju, Y. Zhao, E. J. Rubin //

Emerg. Infect. Dis. – 2016. – T. 22 – № 3 – 365–369c.

166. Ricotta E.E. Extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections in hospitalized patients, United States, 2009-2014 / E. E. Ricotta, J. Adjemian, R. A. Blakney, Y. L. Lai, S. S. Kadri, D. R. Prevots // *Emerg. Infect. Dis.* – 2021. – T. 27 – № 3 – 845–852c.

167. Samaddar A. Mycobacterium chelonae bacteraemia in a patient with myasthenia gravis receiving long-term steroid therapy. / A. Samaddar, S. Srivastava, S. Khan, V. Tak, A. Sharma, V. L. Nag, G. K. Bohra // *Access Microbiol.* – 2019. – T. 1 – № 10 – e000069c.

168. Shallom S.J. New real-time PCR assays for detection of inducible and acquired clarithromycin resistance in the mycobacterium abscessus group / S. J. Shallom, N. S. Moura, K. N. Olivier, E. P. Sampaio, S. M. Holland, A. M. Zelazny // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – T. 53 – № 11 – 3430–3437c.

169. Sharma M.K. A real-time PCR assay for rapid identification of inducible and acquired clarithromycin resistance in Mycobacterium abscessus / M. K. Sharma, Y. La, D. Janella, H. Soualhin // *BMC Infect. Dis.* – 2020. – T. 20 – № 1 – 944c.

170. Sharma S. A prospective study of non-tuberculous mycobacterial disease among tuberculosis suspects at a tertiary care centre in north India / S. Sharma, R. Sharma, B. Singh, V. Upadhyay, I. Mani, M. Tripathi, P. Kumar // *Indian J. Med. Res.* – 2019. – T. 150 – № 5 – 458–467c.

171. Sharma S.K. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases / S. K. Sharma, V. Upadhyay // *Indian J. Med. Res.* – 2020. – T. 152 – № 3 – 185–226c.

172. Sherwood J.T. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease / J. T. Sherwood, J. D. Mitchell, M. Pomerantz // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – T. 129 – № 6 – 1258–1265c.

173. Shiraishi Y. Surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease / Y. Shiraishi // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – T. 62 – № 8 – 475–480c.

174. Shiraishi Y. Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease / Y. Shiraishi, N. Katsuragi, H. Kita, A. Hyogotani, M. H. Saito, K. Shimoda //

Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Т. 96 – № 1 – 287–291с.

175. Shiraishi Y. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections / Y. Shiraishi, Y. Nakajima, N. Katsuragi, M. Kurai, N. Takahashi // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Т. 78 – № 2 – 399–403с.

176. Shiraishi Y. Surgery for Mycobacterium avium complex lung disease in the clarithromycin era / Y. Shiraishi, Y. Nakajima, K. Takasuna, T. Hanaoka, N. Katsuragi, H. Konno // Eur. J. Cardio-thoracic Surg. – 2002. – Т. 21 – № 2 – 314–318с.

177. Shitrit D. Differentiation of Mycobacterium kansasii infection from Mycobacterium tuberculosis infection: comparison of clinical features, radiological appearance, and outcome / D. Shitrit, R. Priess, N. Peled, G. Bishara, D. Shlomi, M. R. Kramer // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Т. 26 – № 10 – 679–684с.

178. Shu C.C. Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns / C. C. Shu, C. H. Lee, C. L. Hsu, J. T. Wang, J. Y. Wang, C. J. Yu, L. N. Lee // Lung – 2011. – Т. 189 – № 6 – 467–474с.

179. Sin S. Prognosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease according to the method of microbiologic diagnosis. / S. Sin, S. Han, Y. J. Lee, Y.-J. Cho, J. S. Park, H. Il Yoon, C.-T. Lee, J. H. Lee // Sci. Rep. – 2021. – Т. 11 – № 1 – 8036с.

180. Somoskovi A. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Infections / A. Somoskovi, M. Salfinger // Clin. Lab. Med. – 2014. – Т. 34 – № 2 – 271–295с.

181. Surkova L.K. Prevalence of non-tuberculosis micobacteria, problems of diagnosis and treatment of micobacterioses / L. K. Surkova, E. P. Sagalchik, T. D. Borisenko, O. M. Zalutskaya // Вестні нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук – 2011. – № 2 – 12–18с.

182. Surkova L.K. Isolation and Identification of Non-Tuberculous Mycobacteria and Diagnostics of Pulmonary Mycobacteriosis in the Republic of Belarus / L. K. Surkova, O. M. Zalutskaya, E. M. Skrahina, E. N. Nikolenka, N. V. Yatskevich, A. L. Strinovich, V. V. Shalamovsky, E. I. Davidovskaya, L. S. Bohush // Recipe – 2020. – Т. 23 – № 5 – 714–74с.

183. Szturmowicz M. Non-Tuberculous Mycobacteria in Respiratory Specimens of Patients with Obstructive Lung Diseases-Colonization or Disease? / M. Szturmowicz,

- K. Oniszh, D. Wyrostkiewicz, P. Radwan-Rohrenscheff, D. Filipczak, A. Zabost // *Antibiot. (Basel, Switzerland)* – 2020. – T. 9 – № 7 – 1–9c.
184. Tang S.S. Rapidly growing mycobacteria in Singapore, 2006-2011 / S. S. Tang, D. C. Lye, R. Jureen, L. H. Sng, L. Y. Hsu // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – T. 21 – № 3 – 236–241c.
185. Tateishi Y. Comparative genomic analysis of *Mycobacterium intracellulare*: implications for clinical taxonomic classification in pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease / Y. Tateishi, Y. Ozeki, A. Nishiyama, M. Miki, R. Maekura, Y. Fukushima, C. Nakajima, Y. Suzuki, S. Matsumoto // *BMC Microbiol.* – 2021. – T. 21 – № 1 – 103c.
186. Thangavelu K. Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India / K. Thangavelu, K. Krishnakumariam, G. Pallam, D. Dharm Prakash, L. Chandrashekar, E. Kalaiarasan, S. Das, M. Muthuraj, N. M. Joseph // *J. Infect. Public Health* – 2021. – T. 14 – № 3 – 320–323c.
187. Thomson R. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM / R. Thomson, C. Tolson, R. Carter, C. Coulter, F. Huygens, M. Hargreaves // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – T. 51 – № 9 – 3006–3011c.
188. Timpe A. The Relationship of “Atypical” Acid-Fast Bacteria to Human Disease: A Preliminary Report / A. Timpe, E. H. Runyon // *Clin. Infect. Dis.* – 1981. – T. 3 – № 5 – 1098–1103c.
189. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium* / E. Tortoli // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – T. 27 – № 4 – 727–752c.
190. Turenne C.Y. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution / C. Y. Turenne // *Infect. Genet. Evol.* – 2019. – T. 72 – 159–168c.
191. Umrao J. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center / J. Umrao, D. Singh, A. Zia, S. Saxena, S. Sarsaiya, S. Singh, J. Khatoon, T. N. Dhole // *Int. J. Mycobacteriology* – 2016. – T. 5 – № 3 – 288–293c.

192. Unubol N. Simple Identification of Mycobacterial Species by Sequence-Specific Multiple Polymerase Chain Reactions / N. Unubol, I. T. Kizilkaya, S. O. Okullu, K. Koksalan, T. Kocagoz // *Curr. Microbiol.* – 2019. – T. 76 – № 7 – 791–798c.
193. Velayati A.A. Nontuberculous Mycobacteria Isolation from Clinical and Environmental Samples in Iran: Twenty Years of Surveillance / A. A. Velayati, P. Farnia, M. Mozafari, M. Mirsaeidi // *Biomed Res. Int.* – 2015. – T. 2015 – 1–10c.
194. Watanabe M. Early Pulmonary Resection for Mycobacterium Avium Complex Lung Disease Treated With Macrolides and Quinolones / M. Watanabe, N. Hasegawa, A. Ishizaka, K. Asakura, Y. Izumi, K. Eguchi, M. Kawamura, H. Horinouchi, K. Kobayashi // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – T. 81 – № 6 – 2026–2030c.
195. Wetzstein N. Species distribution and clinical features of infection and colonisation with non-tuberculous mycobacteria in a tertiary care centre, central Germany, 2006–2016 / N. Wetzstein, C. Hügel, T. A. Wichelhaus, M. Hogardt, O. Eickmeier, C. P. Küpper-Tetzel, G. Kann, G. Just-Nübling, C. Stephan, T. Wolf // *Infection* – 2019. – T. 47 – № 5 – 817–825c.
196. Winthrop K.L. The reliability of diagnostic coding and laboratory data to identify tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease among rheumatoid arthritis patients using anti-tumor necrosis factor therapy / K. L. Winthrop, R. Baxter, L. Liu, B. McFarland, D. Austin, C. Varley, L. A. Radcliffe, E. Suhler, D. Choi, L. J. Herrinton // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2011. – T. 20 – № 3 – 229–235c.
197. Winthrop K.L. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015 / K. L. Winthrop, T. K. Marras, J. Adjemian, H. Zhang, P. Wang, Q. Zhang // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – T. 17 – № 2 – 178–185c.
198. Winthrop K.L. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: An emerging public health disease / K. L. Winthrop, E. McNelley, B. Kendall, A. Marshall-Olson, C. Morris, M. Cassidy, A. Saulson, K. Hedberg // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – T. 182 – № 7 – 977–982c.
199. Wolinsky E. When is an infection disease? / E. Wolinsky // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – T. 3 – № 5 – 1025–7c.

200. Wolinsky E. Mycobacterial Diseases Other Than Tuberculosis / E. Wolinsky // Clin. Infect. Dis. – 1992. – T. 15 – № 1 – 1–12c.
201. Wood H.N. Species typing of nontuberculous mycobacteria by use of deoxyribozyme sensors / H. N. Wood, A. E. Sidders, L. E. Brumsey, E. S. Morozkin, Y. V. Gerasimova, K. H. Rohde // Clin. Chem. – 2019. – T. 65 – № 2 – 333–341c.
202. Woods G.L. Susceptibility testing for mycobacteria / G. L. Woods // Clin. Infect. Dis. – 2000. – T. 31 – № 5 – 1209–1215c.
203. Woods G.L. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes / G. L. Woods, B. A. Brown-Elliott, P. S. Conville, E. P. Desmond, G. S. Hall, G. Lin, G. E. Pfyffer, J. C. Ridderhof, S. H. Siddiqi, J. Richard J. Wallace, N. G. Warren, F. G. Witebsky – Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
204. Woods G.L. Mycobacteria Other than Mycobacterium tuberculosis: Review of Microbiologic and Clinical Aspects / G. L. Woods, J. A. Washington // Clin. Infect. Dis. – 1987. – T. 9 – № 2 – 275–294c.
205. Xiao G. Cas12a/Guide RNA-based platform for rapid and accurate identification of major mycobacterium species / G. Xiao, X. He, S. Zhang, Y. Liu, Z. Liang, H. Liu, J. Zhang, M. Ou, S. Cai, W. Lai, T. Zhang, L. Ren, G. Zhang // J. Clin. Microbiol. – 2020. – T. 58 – № 2.
206. Xiao G. Identification of Mycobacterium abscessus species and subspecies using the Cas12a/sgRNA-based nucleic acid detection platform / G. Xiao, S. Zhang, Z. Liang, G. Li, M. Fang, Y. Liu, J. Zhang, M. Ou, X. He, T. Zhang, C. Zeng, L. Liu, G. Zhang // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2020. – T. 39 – № 3 – 551–558c.
207. Xing Z. Machine Learning-Based Differentiation of Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease and Pulmonary Tuberculosis Using CT Images / Z. Xing, W. Ding, S. Zhang, L. Zhong, L. Wang, J. Wang, K. Wang, Y. Xie, X. Zhao, N. Li, Z. Ye // Biomed Res. Int. – 2020. – T. 2020.
208. Yajko D.M. Antimicrobial synergism against Mycobacterium avium complex strains isolated from patients with acquired immune deficiency syndrome / D. M. Yajko, J. Kirihara, C. Sanders, P. Nassos, W. K. Hadley // Antimicrob. Agents Chemother. – 1988. – T. 32 – № 9 – 1392–1395c.

209. Yakrus M.A. Evaluation of a U.S. Public Health Laboratory Service for the Molecular Detection of Drug Resistant Tuberculosis / M. A. Yakrus, B. Metchock, A. M. Starks // *Tuberc. Res. Treat.* – 2015. – T. 2015 – 1–7c.
210. Yamada K. Outcomes and risk factors after adjuvant surgical treatments for Mycobacterium avium complex lung disease / K. Yamada, Y. Seki, T. Nakagawa, Y. Hayashi, M. Yagi, K. Ogawa // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – T. 67 – № 4 – 363–369c.
211. Yoon H.J. Computed tomographic findings of macrolide-resistant Mycobacterium massiliense pulmonary disease and changes after antibiotic treatment / H. J. Yoon, M. J. Chung, W.-J. Koh, B. W. Jhun, S. M. Moon // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – T. 98 – № 36 – e16826c.
212. Yoshida M. A novel DNA chromatography method to discriminate Mycobacterium abscessus subspecies and macrolide susceptibility / M. Yoshida, S. Sano, J.-Y. Chien, H. Fukano, M. Suzuki, T. Asakura, K. Morimoto, Y. Murase, S. Miyamoto, A. Kurashima, N. Hasegawa, P.-R. Hsueh, S. Mitarai, M. Ato, Y. Hoshino // *EBioMedicine* – 2021. – T. 64 – 103187c.
213. Yoshida S. Further isolation of Mycobacterium abscessus subsp. abscessus and subsp. bolletii in different regions of Japan and susceptibility of these isolates to antimicrobial agents / S. Yoshida, K. Tsuyuguchi, K. Suzuki, M. Tomita, M. Okada, S. Hayashi, T. Iwamoto, H. Saito // *Int. J. Antimicrob. Agents* – 2013. – T. 42 – № 3 – 226–231c.
214. Yu G. Nucleic acid amplification techniques for rapid diagnosis of nontuberculous mycobacteria: A protocol of systematic review and meta-analysis. / G. Yu, Y. Shen, X. Xu, L. Lin // *PLoS One* – 2021. – T. 16 – № 4 – e0250470c.
215. Yu J.A. Lady Windermere revisited: Treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease / J. A. Yu, M. Pomerantz, A. Bishop, M. J. Weyant, J. D. Mitchell // *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* – 2011. – T. 40 – № 3 – 671–675c.
216. Yuan M.-K. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous

mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smear-positive sputum / M.-K. Yuan, C.-Y. Chang, P.-H. Tsai, Y.-M. Lee, J.-W. Huang, S.-C. Chang // *BMC Pulm. Med.* – 2014. – Т. 14 – № 1 – 65с.

217. Zhang H. Species identification and antimicrobial susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria isolated in Chongqing, Southwest China / H. Zhang, M. Luo, K. Zhang, X. Yang, K. Hu, Z. Fu, L. Zhang, P. Wu, D. Wan, M. Han, X. Wang // *Epidemiol. Infect.* – 2021. – Т. 149 – e7с.

218. Zhang Q. PCR-reverse blot hybridization assay in respiratory specimens for rapid detection and differentiation of mycobacteria in HIV-negative population / Q. Zhang, H. Xiao, L. Yan // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Т. 21 – № 1 – 264с.

219. Zwaan R. De Utility of rpoB gene sequencing for identification of nontuberculous mycobacteria in the Netherlands / R. De Zwaan, J. Van Ingen, D. Van Soolingen // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Т. 52 – № 7 – 2544–2551с.

220. ICD-11 [Электронный ресурс]. URL:<https://icd.who.int/ru> (accessed: 10.04.2022).