

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

Глотов Егор Максимович

**Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких
у больных с сахарным диабетом**

14.01.16 – Фтизиатрия

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гиллер Дмитрий Борисович

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Ениленис Инга Игоревна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Историческая справка	9
1.2 Общая характеристика распространения туберкулеза и сахарного диабета	10
1.3 Консервативная терапия больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.....	18
1.4 Проблематика хирургического лечения больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом.....	24
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Общие сведения об исследуемых больных.....	35
2.2 Распределение больных по степени распространенности специфического процесса и характера осложнений.....	38
2.3 Методы исследования больных и сопутствующие патологии.....	45
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	53
Глава 3. ПОКАЗАНИЯ И ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	56
3.1 Показания и противопоказания к хирургическому лечению деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом.....	56
3.2 Отличия исследуемых групп больных по степени радикальности, объемам и технике выполнения хирургических операций.....	60
3.3 Техника проведения ВАТС операций по методике Д.Б. Гиллера при хирургическом лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом.....	63
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	82
4.1 Цели и задачи предоперационного и послеоперационного периода у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом.....	82
4.2 Ведение больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом на протяжении периоперационного периода.....	83

4.3	Предоперационное и послеоперационное ведение больных исследуемых групп.....	84
4.4	Особенности послеоперационного ведения больных во второй группе.....	90
Глава 5.	НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	93
5.1	Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в исследуемых группах.....	94
5.2	Непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от степени радикальности хирургических операций.....	95
5.3	Влияние степени лекарственной устойчивости МБТ на эффективности хирургического лечения.....	103
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
	ВЫВОДЫ.....	119
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез – одно из древнейших заболеваний человечества, которое поражает людей тысячелетиями. Не смотря на многовековую историю борьбы с туберкулезом он не потерял своих позиций, являясь на сегодняшний день одной из 10 главных причин смерти в мире [139].

По оценкам экспертов ВОЗ, в 2017 году от туберкулеза умерло 1,3 млн человек ВИЧ-отрицательных и порядка 300 тыс. ВИЧ-положительных пациентов, а число вновь заболевших составило 10 млн человек во всем мире.

Важнейшим негативным фактором современного туберкулеза является постоянно растущий во всем мире, а особенно в РФ уровень лекарственной устойчивости МБТ [139].

В Российской Федерации отмечается высокая доля туберкулеза с МЛУ/РУ, как среди новых случаев туберкулеза, так и среди случаев повторного лечения, при этом риск умереть у больных с МЛУ/РУ туберкулезом составляет не менее 40%, а процент успешного лечения далек от целевых значений. [18, 23, 24,]

СД является еще одной серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку примерно шесть человек умирает каждую минуту от этой болезни во всем мире (ВОЗ, 2006 г.) [138].

Отмечено, что в странах с повышенным уровнем распространенности СД также значительно возросла заболеваемость туберкулезом [56, 68, 93].

Сочетание сахарного диабета и туберкулеза протекает по типу «синдрома взаимного отягощения» с значительным ухудшением результатов лечения специфического поражения, склонности к рецидивам туберкулеза и повышением вероятности неблагоприятного исхода [44, 81, 107, 109, 115].

По имеющимся в литературе данным хирургический метод лечения способен значительно улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза вообще и туберкулеза в сочетании с диабетом в частности, однако его применение на практике крайне ограничено [9, 37, 41,].

В единичных публикациях освещающих возможности хирургического лечения этой тяжелой категории больных, всегда описывающих лишь небольшое число наблюдений, подчеркивается высокий риск послеоперационных осложнений, летальности и рецидивов туберкулеза у больных сахарным диабетом [2, 8, 9, 29, 49, 50]. Наибольший из найденных в мировой литературе опыт хирургического лечения больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом составлял всего 107 случаев [9].

В литературе посвященной этой теме не освещены появившиеся в последние годы возможности снижения травматизма операций за счет малоинвазивных технологий. В изучении результатов лечения пациентов деструктивным туберкулезом с сахарным диабетом не изучалась связь с радикальностью производимых операций и степенью лекарственной устойчивости возбудителя.

Решению этих важных вопросов посвящено наше исследование.

Цель исследования

Повышение эффективности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом, за счёт совершенствования показаний, техники хирургического лечения и послеоперационного ведения.

Задачи исследования

1. Уточнить показания и сроки проведения хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом при различных формах туберкулеза.
2. Изучить частоту непереносимости отдельных химиопрепаратов на этапе хирургического лечения у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом.
3. Изучить характер и частоту развития лекарственных осложнений на ПТП на этапе хирургического лечения у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом.

4. Разработать рекомендации по оптимальной хирургической технике и послеоперационному ведению у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом.
5. Оценить частоту послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности при хирургическом лечении больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом при применении рекомендуемой нами хирургической техники, методик операций и послеоперационного ведения и в группе сравнения.
6. Изучить непосредственную и отдаленную эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом в зависимости от степени радикальности операции и лекарственной устойчивости МБТ.

Научная новизна

1. Сформированы и научно обоснованы показания к хирургическому лечению больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом.
2. Усовершенствована хирургическая техника и тактика лечения у больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом.
3. Усовершенствована методика послеоперационного ведения больных сахарным диабетом после оперативных вмешательств по поводу деструктивного туберкулеза легких.
4. Впервые изучены отдаленные результаты и выживаемость больных после хирургического лечения по поводу деструктивного туберкулеза легких в зависимости от степени лекарственной устойчивости и радикальности выполняемых операций.

Практическая ценность работы

1. Разработаны методические рекомендации по хирургической технике и тактике лечения больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом.

2. Разработаны рекомендации по послеоперационному ведению больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом.

3. Уточнены современные показания к хирургическому лечению больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом.

Положения, выносимые на защиту.

1. Плановые хирургические вмешательства по поводу деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом показаны:

- в случае сохранения бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию и после 6-8 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной компенсации сахарного диабета, технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального лечения;
- в случае сохранения бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию и после 10- 12 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной субкомпенсации сахарного диабета и технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального или условнорадикального лечения;
- в случае подозрения на малигнизацию.

2. Срочные и экстренные операции, выполняются по жизненным показаниям: легочное кровотечение, пневмоторакс, пиопневмоторакс, остро прогрессирующая на фоне адекватного лечения казеозная пневмония. При этом недостаточные сроки предшествующего лечения, активный туберкулез трахеи и бронхов, паллиативный характер вмешательства или декомпенсация сахарного диабета не являются абсолютными противопоказаниями к операции, но должны учитываться врачебным консилиумом при окончательном принятии решения.

3. Использование в хирургическом лечении больных деструктивным туберкулезом легких с сахарным диабетом рекомендуемой техники, тактики и послеоперационного ведения способствует снижению риска послеоперационных осложнений и случаев реактивации туберкулеза.

4. Хирургическое лечение больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом намного повышает эффективность консервативного лечения этой категории пациентов в сравнении с литературными данными и снижает частоту рецидивов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования были внедрены в университетской клинике Фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). На кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им М.И. Перельмана лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова материалы исследования используются в практике обучения врачей на сертификационных циклах по фтизиатрии, торакальной хирургии, а также при проведении практических занятий и лекций у клинических ординаторов и студентов.

Апробация работы и публикации.

Основные положения работы изложены на 95 страницах.

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 публикация в зарубежных журналах из базы цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 151 источник, в том числе 51 отечественный и 100 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 23 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Историческая справка

Туберкулез остается важной проблемой здравоохранения во многих странах [139]. Взаимосвязь между туберкулезом (ТБ) и сахарным диабетом (СД) была признана, начиная с римской эры, когда было указано, что СД увеличивает индивидуальную восприимчивость к ТБ инфекции [58, 68, 70, 85, 125, 140].

Авиценна в XI веке также изучал взаимоотношение между указанными заболеваниями.

Мортон (1694 г.) один из первых писал, что сахарный диабет нередко осложняется туберкулезом [51].

В доинсулиновую эру (1898-1922 гг.) легочный туберкулез обнаруживался на аутопсии почти у 50% больных сахарным диабетом [51].

С 1922 г. наступила инсулиновая эра. В этот период наряду с инсулином применялись различные диеты. Вследствие этого улучшилось течение патологического процесса, снизилось число летальных исходов. Однако проблема лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом оставалась. И только после введения в терапию туберкулостатических препаратов (с 1948 г.), с более широким внедрением в практику рациональной дифференцированной инсулинотерапии, пероральных антидиабетических средств и резекционной хирургии легочного туберкулеза был достигнут огромный прогресс в терапии и профилактике туберкулеза у больных сахарным диабетом [51].

После внедрения лечения инсулином возникновение туберкулеза среди больных сахарным диабетом снизилось, но, тем не менее, больные сахарным диабетом заболевают туберкулезом в 2-6 раз чаще, чем здоровые люди [22, 24, 44, 67, 82, 84, 145].

Присоединение диабета значительно ухудшает течение туберкулеза, осложняет проведение специфической терапии и отрицательно влияет на возможность клинического излечения больного [24, 25, 29].

Чаще у больных СД диагностируют инфильтративный туберкулез (ИТ), диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ), протекающие с преобладанием экссудативной тканевой реакцией, склонностью к распаду, бронхогенному обсеменению [20, 85, 125, 145].

Туберкулез существует на протяжении тысячелетий, и, хотя первые противотуберкулезные препараты были обнаружены 60 лет назад, от туберкулеза ежегодно умирает около 1,3 млн. человек [149]. Иммунологические нарушения играли важную роль в развитии туберкулеза. В настоящее время наиболее распространенными причинами нарушения иммунитета, способствующими развитию туберкулеза, являются ВИЧ/СПИД, недоедание, старение, курение и сахарный диабет [72, 134].

С 1980-х гг. сочетание туберкулеза и диабета стало возникать чаще в результате «пандемии» СД [51]. Всемирная организация здравоохранения определила СД как забытый, но важный и вновь возникающий фактор риска для ТБ [134]. Чаще туберкулез сочетается с сахарным диабетом 2 типа, поскольку это наиболее распространенная форма диабета [44, 62, 111, 135, 145].

Таким образом, сведения о сочетанном течении туберкулеза легких и сахарного диабета известны в истории и только активная научная работа в данном направлении будет способствовать более успешному лечению этой категории больных.

1.2 Общая характеристика распространения туберкулеза и сахарного диабета

В настоящее время более 9,4 млн. человек во всем мире страдает от туберкулеза и более 1,7 млн. умирает от этой болезни ежегодно (ВОЗ, 2010 г.) [137]. Также подсчитано, что треть населения мира инфицирована латентным туберкулезом и подвержена риску развития активного заболевания (люди с ослабленной иммунной системой). Указанные высокие показатели заболеваемости определяют ТБ как основную проблему общественного здравоохранения во многих развивающихся странах и регионах с низким и средним уровнем доходов [56, 67, 84, 110, 135].

СД является еще одной серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку примерно шесть человек умирает каждую минуту от этой болезни во всем мире (ВОЗ, 2006 г.) [138]. Согласно последним оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число людей, в настоящее время живущих с СД, составляет около 382 млн [63]. Ожидается, что в скором времени СД станет наиболее распространенной проблемой здравоохранения, поскольку ожидается, что число пациентов достигнет 592 млн. к 2035 г. (IDF, 2013 г.) [65, 99, 100, 137, 138].

Увеличение распространенности данных заболеваний может быть связано с увеличением количества различных неблагоприятных факторов риска как со стороны окружающей среды, так и поведения людей, а также со связанными с СД заболеваниями (избыточная масса тела, кардиометаболические заболевания и резистентность к инсулину) [72, 73, 121, 148].

Растущая распространенность СД представляет собой проблему для борьбы с ТБ в связи с невозможностью контроля СД. Было отмечено, что в странах с повышенным уровнем распространенности СД также значительно возросла заболеваемость туберкулезом [56, 68]. По общему мнению, как в развитых странах, так и в развивающихся регионах у людей с СД риск развития ТБ в три раза выше, чем у их здоровых [65, 73, 148]. Кроме того, аутоиммунный СД типа 1 аналогичным образом связан с восприимчивостью к ТБ и инсулинорезистентным СД типа 2.

Инсулинорезистентный СД типа 2 составляет около 90% общемировых случаев СД и значительную долю тех, кто страдает как туберкулезом, так и СД [54, 69, 88, 105, 141].

Известно, что как СД типа 1, так и СД 2 связаны с гипергликемией, которая влияет на механизм защиты и впоследствии влияет на инфицирование туберкулезом, связанным с ВИЧ/СПИДом. Хотя точный механизм еще предстоит полностью изучить, Martinez A. et Kornfeld H. (2014 г.) [110] предполагают, что у пациентов с СД фагоцитоз и бактерицидная активность нейтрофилов нарушаются,

что связано со снижением защиты хозяина от инфицирования внеклеточными бактериями. Защита хозяина от микобактериальной инфекции в значительной степени обеспечивается клеточным иммунитетом и родственными цитокинами, такими как IFN- γ и IL-12. Сывороточный уровень этих цитокинов у больных туберкулезом и СД снижается. Считается, что это связано с высокой частотой возникновения ТБ у пациентов с СД [108, 129, 133, 139, 143].

В целом, за последнее десятилетие бремя сочетанного заболевания ТБ и СД резко возросло, причем распространенность СД в странах, уже страдающих от значительного бремени ТБ, увеличилась [93, 109, 128].

Согласно статистическим данным, среди больных туберкулезом и сахарным диабетом преобладают мужчины в возрасте 20-40 лет [127].

По мнению большинства авторов [54,79, 87, 92, 142] следует выделять три возможных варианта сочетания сахарного диабета и туберкулеза:

1. Туберкулез развивается на фоне сахарного диабета – 82% наблюдений. Причем пики заболеваемости туберкулезом у больных сахарным диабетом приходятся на 1-2 и 13-14 годы болезни. Это обусловлено тем, что первые годы течения сахарного диабета характеризуются нестабильностью иммунного статуса организма, а после 13 лет заболевания создается фон длительного нарушения обмена веществ, что благоприятствует у таких больных развитию туберкулеза.

2. Оба заболевания выявляются одновременно у 8 – 17% больных.

3. Туберкулез предшествует сахарному диабету у 1-10% пациентов [79, 87, 92, 142].

Сочетание сахарного диабета и туберкулеза протекает по типу «синдрома взаимного отягощения». Начало туберкулезного процесса в 65-70% случаев сопровождается декомпенсацией сахарного диабета (СД), когда увеличивается потребность в инсулине, наиболее бурно идет поражение печени по типу диабетической липодистрофии [81, 93, 107, 109, 115, 128].

В свою очередь течение туберкулеза характеризуется преобладанием экссудативно-некротической тканевой реакцией с бурным прогрессированием

(более характерно для сахарного диабета 1 типа). В 50-80% случаев при сахарном диабете встречается инфильтративный туберкулез (распространенные по типу лимбических деструктивные процессы) [55, 67, 116, 117, 127, 130].

Нередко при сахарном диабете встречается нетипичная локализация туберкулеза – передние сегменты легких. В 40% СД туберкулезные инфильтраты выявляются в нижней доле легких [86].

Бактериовыделение регистрируется у 75-80% больных с сочетанием СД и ТБ, при этом, при сахарном диабете высока вероятность лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [74, 77, 98, 104, 114, 118].

Zheng L. et al. (2015) [147] в ретроспективном анализе более 2000 пациентов обнаружили, что частота туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью была более чем в два раза выше у пациентов с диабетом (17% против 8%, $p < 0,01$).

Singhla A. et al. (2014) [124]. установили, что частота лекарственной устойчивости у больных с диабетом была ниже по сравнению с контрольной группой без сахарного диабета (соответственно 6% против 16%, $p = 0,007$).

В исследовании Ji L. et al. (2013) [83] группа из 42 116 пациентов в возрасте 65 лет и старше поступила в 18 центров обслуживания пожилых людей в Гонконге. Влияние сахарного диабета и диабетического контроля на риск заболеваемости туберкулезом оценивалось с учетом социально-демографических и других фоновых переменных. Сахарный диабет ассоциировался с увеличением риска активного легочного туберкулеза (с или без внеклеточного поражения), а также с туберкулезом, подтвержденным посевом. Пациенты с диабетом, у которых гликозилированный гемоглобин A1c находился на уровне $< 7\%$, не подвергались повышенному риску [83].

Целью исследования Choi H. et al. (2014) [62]. было выявление предикторов неблагоприятных результатов в конце лечения (end of treatment – EOT) и в конце исследования (end of study – EOS; через 40 месяцев после EOT) в Южной Корее. Чтобы определить предикторы неблагоприятных результатов при EOT и EOS,

был проведен логистический регрессионный анализ. Авторами [62] были получены следующие результаты: “Доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) составила 8,2% в ново выявленных случаях и 57,9% в ранее пролеченных случаях. Из ново выявленных случаев 68,6% были излечены, как и 40,7% ранее пролеченных случаев. При ЕОТ сахарный диабет, ≥ 3 предыдущих эпизода туберкулеза и МЛУ-ТБ были в значительной степени связаны с неудачей лечения или смертью. При EOS возраст ≥ 35 лет, индекс массы тела (ИМТ) $< 18,5$, диабет и МЛУ-ТБ достоверно ассоциировались с неэффективностью лечения, смертью или рецидивом. Среди случаев, которые были вылечены при ЕОТ, возраст ≥ 50 и ИМТ $< 18,5$ были связаны с последующей смертью или рецидивом во время наблюдения за EOS. Понимание того, что первый эпизод лечения туберкулеза также может быть последним, может улучшить результаты лечения в будущем” [62].

Связь между сахарным диабетом и неудачей лечения была проанализирована Zheng C. et al., (2017) [148] с помощью логической регрессии, с учетом кластера вследствие регионального распределения. В период с 2000 по 2012 гг. частота легочного туберкулеза, связанного с сахарным диабетом, увеличилась на 82,64% ($p < 0,001$), по сравнению с легочным ТБ без СД, частота которого уменьшилась на 26,77% ($p < 0,001$) [148].

Несколько исследований показали, что сахарный диабет (СД) увеличивает риск активного туберкулеза (ТБ) [65, 68, 100, 140]. Рост распространенности СД в эндемичных по туберкулезу районах может отрицательно сказаться на борьбе с туберкулезом.

Ran S. (2015) [112] провели систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований, оценивающих связь между СД и ТБ, чтобы обобщить имеющиеся данные и оценить методологическое качество исследований. Ученые провели поиск в базах данных PubMed и EMBASE, чтобы выявить наблюдательные исследования, в которых сообщалась скорректированная по возрасту количественная оценка связи между СД и активным заболеванием ТБ.

В результате поиска было получено 13 наблюдательных исследований (1.786.212 участников) с 17 698 случаями туберкулеза. Метаанализ случайных эффектов в когортных исследованиях показал, что СД ассоциировался с повышенным риском ТБ (относительный риск $\frac{1}{4}$ 3,11, 95% ДИ 2,27–4,26). Исследования «случай-контроль» были неоднородными и отношение шансов варьировалось от 1,16 до 7,83 [112].

Комиссарова О.Г. и соавт. (2019) [24] обследовали 187 больных туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. “ В одну группу (В/В-ТБ+СД) было включено 95 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с СД. Другую группу (В/В-ТБ) составили 92 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких без СД. Всем больным в стационаре проведено детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Инфильтративный туберкулез встречался более чем в половине случаев в обеих группах (в «В/В-ТБ+СД» – у 56,8% и в «В/В-ТБ» – у 53,3%, $p > 0,05$). Туберкулемы легких по частоте встречаемости в группе «В/В-ТБ+СД» занимали второе место и наблюдались статистически значимо чаще, чем в группе «В/В-ТБ» (22,1 и 8,7% соответственно, $p < 0,01$). В группе «В/В-ТБ» второе место по частоте занимал диссеминированный туберкулез легких, который выявлялся чаще, чем в группе «В/В-ТБ+СД» (13,1 и 3,2% соответственно, $p < 0,02$). Очаговый, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, а также казеозная пневмония наблюдались у небольшого числа пациентов в обеих группах. Одностороннее поражение легких чаще наблюдалось у больных из группы «В/В-ТБ» (77,2% против 56,8% в группе «В/В-ТБ+СД», $p < 0,01$), а двусторонние поражения чаще выявлялись у пациентов группы «В/В-ТБ+СД» (43,2% против 22,8% в группе «В/В-ТБ», $p < 0,01$). Распад легочной ткани статистически значимо чаще установлен в группе «В/В-ТБ+СД» (77,9% против 53,2% в группе «В/В-ТБ», $p < 0,01$). Бактериовыделение встречалось в группе «В/В-ТБ+СД» (у 78,9% против 53,2% в группе «В/В-ТБ», $p < 0,01$). Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ показал, что полирезистентность МБТ чаще выявлялась в

группе «В/В-ТБ» (24,4% пациентов против 6,6% в группе «В/В-ТБ+СД» $p < 0,01$), а МЛУ МБТ статистически значимо чаще наблюдалась в группе «В/В-ТБ+СД» – 54,1% и В/В-ТБ – 26,7%, $p < 0,02$. Впервые выявленный туберкулез легких у больных с СД имел свои особенности по сравнению с впервые выявленным туберкулезом у пациентов без СД: чаще имела место туберкулема легких, определялись полости распада в легочной ткани и бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя» [24].

Недавний метаанализ выполненный Du J. et al. (2015) [66] показал, что СД увеличивает риск развития туберкулеза в три раза по сравнению с пациентами без диабета. Эта закономерность, по свидетельству авторов, была подтверждена еще в 1934 г., когда Root обнаружил, что подростки с сахарным диабетом болеют туберкулезом легких в десять раз чаще пациентов без диабета [66].

Сахарный диабет может изменить симптомы туберкулеза легких, рентгенологическую картину, переносимость лечения, конечные результаты и прогноз [32, 40, 47].

Nahid P. et al. (2016) [106] было обнаружено, что пациенты с сочетанным течением СД и ТБ характеризуются большим количеством симптомов с показателем в баллах >4 из 6 (кашель, кровохарканье, одышка, лихорадка, ночная потливость и потеря веса), а также имеют более низкий статус толерантности к физической нагрузке. Такая же картина наблюдалась в отношении тяжести заболевания, частотой и интенсивностью бактериовыделения, выраженности рентгенологических изменений, картины крови и маркеров воспаления [106].

В исследовании из Турции Babalik A et al. (2014) [57] единственным симптомом, чаще встречающимся у больных сахарным диабетом, был кашель. Это говорит о том, что сахарный диабет может не оказывать серьезного влияния на симптоматику туберкулеза.

При ретроспективном анализе 692 больных туберкулезом проведенном Gomez D. et al. (2013) [71] не было обнаружено различий в количестве симптомов между группой сочетанного течения СД и ТБ, и контрольной группой (только

ТБ). Наиболее частыми симптомами, одинаково наблюдаемыми в обеих группах, были повышение температуры и кашель [71].

Почти у половины пациентов, по данным Kumar N. et al. (2014) [94], с сочетанным течением СД и ТБ продолжительность сахарного диабета составляла менее 10 лет. Авторы утверждают, что начальный период инфекции (от манифестации до начала терапии) при сочетанном течении СД и ТБ короче по сравнению с контрольной группой (2,6 против 4,5 месяцев). Это можно объяснить более обширным поражением легких и более тяжелыми симптомами, которые легко обнаружить [94].

В исследовании Hensel R. et al. (2016) [76] сочетанное течение туберкулеза и сахарного диабета чаще встречалось у больных с диабетом 2 типа (тип 2 против типа 1, соответственно 96% против 3%), что по определению тесно связано с избыточной массой тела [76].

Что касается бактериологического аспекта туберкулеза, существуют противоречивые данные. Иммуносупрессия, индуцированная СД, может быть причиной более высокого уровня бактериовыделения [123]. Это может быть связано также с более широким повреждением легких туберкулезом у пациентов с СД. С другой стороны, после поправки на такие факторы, как ИМТ, возраст, пол и продолжительность заболевания, СД не был значительно связан с бактериовыделением [123]. Tatar M. et al. также не обнаружили значительной разницы в бактериовыделении между этими двумя группами. Однако значительная связь между диабетом и бактериовыделением была обнаружена через 6 месяцев, когда более чем в два раза больше пациентов с сахарным диабетом характеризовались бактериовыделением *M. Tuberculosis* [123].

Увеличение частоты сочетанного течения туберкулеза легких и сахарного диабета характеризуется опасностью торпидного течения и развития мультирезистентного туберкулеза с неудовлетворительным ответом на противотуберкулезное лечение [20, 21, 29].

1.3 Консервативная терапия больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом

Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом направлено по мнению большинства авторов, прежде всего, на:

1. компенсацию нарушения обмена веществ с помощью физиологической диеты;
2. применение оптимальных доз инсулина [59, 64,150].

Признаком компенсации является нормальный уровень сахара в крови в любое время суток и отсутствие глюкозурии [95, 96, 122].

Важнейшие принципы диетотерапии: систематический контроль энергетической ценности суточного рациона с соблюдением соотношения между белками, жирами и углеводами [53, 76].

Туберкулез, ухудшая углеводный обмен, часто декомпенсирует сахарный диабет, что требует лечения инсулином [51, 59, 64].

Точно рассчитанная доза инсулина зависит от содержания сахара в крови и его потери с мочой.

Диабет у больных туберкулезом легких следует лечить для достижения хорошего метаболического контроля [123]. Хотя для лечения могут использоваться пероральные антигипергликемические препараты, часто начинается инсулиновая терапия для достижения строгого контроля над гликемией. Таким образом, в ходе лечения туберкулеза легких у людей с диабетом 2 типа, ранее получавших антигипергликемические препараты, предварительная терапия инсулином рекомендуется с базальным болюсом в качестве предпочтительного режима [123].

При выборе схем химиотерапии для лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом учитывается, что репаративные процессы заживления происходят медленнее; лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза наступает быстрее, чем у больных туберкулезом без сахарного диабет [61], в то

же время переносимость химиотерапии закономерно хуже, чем у пациентов без сахарного диабета [126].

При сахарном диабете из тубекулостатиков широко используются препараты, наиболее активные в отношении микобактерий туберкулеза: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, протионамид, стрептомицин. Однако, существуют особенности их назначения.

Медленный ответ на лечение можно объяснить измененной фармакокинетикой противотуберкулезных препаратов у пациентов с диабетом. В одном исследовании [111] воздействие рифампицина было значительно снижено у пациентов с сочетанным течением СД и ТБ со слабым метаболическим контролем (HbA1c 9,3%). Масса тела, сахарный диабет и гипергликемия были сильно и обратно связаны с концентрацией рифампицина. В другом исследовании не было различий в пероральной биодоступности и метаболизме противотуберкулезных препаратов в интенсивный период лечения туберкулеза, несмотря на неудовлетворительный контроль гликемии (HbA1c 11%) [122].

Следовательно, сахарный диабет сам по себе может не влиять на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов, по крайней мере, в интенсивной фазе. С другой стороны, более высокий ИМТ у пациентов с диабетом может оказывать негативное влияние на фармакокинетику лекарств и лечение туберкулеза, особенно в период продолжения лечения. Что касается антидиабетических препаратов, нет никаких доказательств того, что они влияют на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов [123].

Больные туберкулезом и сахарным диабетом представляют сложный контингент, требующий постоянного наблюдения и лечения как у эндокринолога, так и у фтизиатра [23, 25].

Следует учесть, что при сахарном диабете наступает закисление организма больного. Это касается в большей степени больных тяжелыми формами сахарного диабета, при которых не достигнута коррекция обмена веществ, имеется кетонемия со сдвигом кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону. В

глубине воспалительного инфильтрата всегда имеется достаточно выраженное закисление среды. В этой ситуации целесообразно отказаться от применения стрептомицина и капреомицина, но не следует отказываться от рифампицина потому, что его бактериостатическая активность не снижается в кислой среде [78, 89, 95, 96, 102].

По данным Zumla A. et al. (2015) [151] при лечении ТБ на фоне сахарного диабета по антимикробной активности на первое место выходит пипразинамид, потому как пипразинамид, проникая вглубь инфильтрата во все более закисленные участки увеличивает свою противомикробную активность.

По мнению многих исследователей при лечении ТБ на фоне сахарного диабета по противомикробной активности наиболее эффективными препаратами в убывающей последовательности являются: пипразинамид, изониазид, рифампицин, этамбутол [80, 90, 144, 146, 147]. Однако перед назначением этамбутола необходимо исследование сосудов глазного дна. При наличии даже начальных признаков ретинопатии с нарушением зрения этамбутол противопоказан, его нельзя назначать беременным женщинам, поскольку он проникает через плаценту и может повлиять на эмбриогенез [80, 90, 144, 146, 147].

При сахарном диабете нежелателен прием этионамида, протионамида, перхлорона. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, а также более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в 1-й месяц, затем ежемесячно) [71, 97, 102, 113, 120].

Побочные эффекты противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) при сахарном диабете более выражены и проявляются прежде всего почечной дисфункцией и периферической невропатией [52, 60, 64, 93, 131].

Прием этионамида/протионамида и некоторых других ПТЛС изменяет уровень гликемии, что затрудняет подбор дозировки инсулина. При лечении ТБ,

на фоне сахарного диабета необходим строгий контроль углеводного обмена, для чего проводят мониторинг:

- массы тела пациента;
- глюкозы крови – ежедневно до стабильной нормализации значений данного показателя, затем при инсулинотерапии – 4 раза в неделю, при пероральном приеме сахароснижающих лекарственных средств – 2 раза в неделю.
- уровня калия и креатинина – еженедельно в течение первого месяца при нарушении функции почек, затем не реже 1 раза в месяц.

По литературным данным, прием пероральных сахароснижающих средств при проведении противотуберкулезной химиотерапии не противопоказан, повышение их дозировки требуется не всегда [67, 77, 116].

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), с сопутствующим сахарным диабетом является актуальной проблемой современной медицины.

В настоящее время основной угрозой эффективности мероприятий, направленных на улучшение эпидемической ситуации, является распространение туберкулеза (ТБ), вызванного лекарственно устойчивыми микобактериями [5, 18, 139]. Наличие у больного туберкулезом легких лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза существенно снижает эффективность лечения, приводит к формированию хронических форм, повышает показатели инвалидности и смертности [53, 91, 101].

По данным Baghaei P. et al. (2013) [59] при ретроспективном когортном исследовании 34 больных туберкулезом легких с МЛУ ТБ в сочетании с сахарным диабетом и 30 больными туберкулезом с МЛУ ТБ без сопутствующей патологии, сопоставимых по основным характеристикам туберкулезного процесса, через 6 месяцев лечения конверсия мазка мокроты методом микроскопии была достигнута у 92,3% больных с сахарным диабетом и у 97,7% больных контрольной группы (без диабета). Методом посева конверсия мокроты в 1

группе достигнута в 63,1% случаях в первые три месяца лечения, во 2 группе – 72,7%. Пациенты 1 группы (с сахарным диабетом) завершили лечение с благоприятным исходом в 29 случаях (85,3%), во 2 группе в 88,3% случаях, умерли – 5,9% пациентов 1 группы и 2,9% второй [59].

Таким образом, литературные данные о лечении больных МЛУ ТБ с сопутствующим сахарным диабетом доказывают, что при своевременной диагностике, назначении адекватных схем терапии, под непосредственным контролем, соблюдении дозировок и коррекции уровня глюкозы в крови возможно достичь довольно высокого уровня эффективности противотуберкулезной терапии [14, 19, 22, 44, 60, 63, 75, 103, 119, 132, 136, 139], хотя и уступающего эффективности лечения больных без сахарного диабета.

Известно, что изониазид, протионамид – снижают секрецию инсулина. Рифампицин, ГИНК (гидразид изоникотиновой кислоты), ПАСК (парааминосалициловая кислота) – усиливают инсулинорезистентность. После начала химиотерапии значительно увеличивается потребность в инсулине и сахароснижающих препаратах [133].

Особенностью течения сахарного диабета на фоне противотуберкулезной химиотерапии является склонность к гипергликемии и ночной гипогликемии, отсутствие склонности к кетоацидозу на фоне выраженной гипергликемии [87].

Ракишева А.С. и соавт. (2017) [44] констатировали низкую непосредственную эффективность консервативного лечения деструктивного туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом (закрытие полостей распада – 56,1%, абациллирование – 63,6%). Однако и этот эффект оказался нестойким. У подавляющего большинства выписавшихся после эффективного первичного курса лечения имелись большие остаточные изменения в зоне ранее определявшихся деструктивных изменений, послужившие почвой для рецидива в последующие годы [44]. Те пациенты, которые были выписаны с сохранившимися полостями распада и отказались от хирургического лечения, составили основную массу

умерших в первые 5 лет после установления диагноза туберкулеза легких, несмотря на продолжающуюся противотуберкулезную терапию [44].

По данным Restrepo B. et al. (2014) [120] у пациентов с сахарным диабетом вероятность рецидива туберкулеза была более чем в 4 раза выше. Большинство рецидивов туберкулеза легких [120] были вызваны тем же штаммом, что и предыдущий случай.

Что касается долгосрочного прогноза для этих пациентов, сахарный диабет является фактором риска смерти. Как утверждают Thapa B. et al. (2015) [128] пациенты с сахарным диабетом имели более высокую смертность (7,5%) по сравнению только с ТБ (1%) и только СД (2%). После поправки на ВИЧ-статус, возраст, массу тела вероятность смерти была в 6,5 раз выше у пациентов с СД (ОШ = 6,5; ДИ 95%: 1,1–38,0, $p = 0,039$). Диабет является негативным прогностическим фактором для пациентов, у которых ранее развился туберкулез. Кроме того, СД является независимым предиктором острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при милиарном туберкулезе [128].

Таким образом, консервативная терапия туберкулеза легких и сахарного диабета характеризуется сложностью, что обусловлено токсичностью и гипогликемической активностью ряда препаратов. Кроме этого, следует учесть, что при сахарном диабете туберкулез легких характеризуется более тяжелым характером течения, что указывает на необходимость комплексного подхода к лечению этой категории больных.

1.4 Проблематика хирургического лечения больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом.

Поскольку эффективность химиотерапии в лечении деструктивного туберкулеза у больных сахарным диабетом часто оказывается недостаточной, большинство авторов предлагают использовать комплексное лечение [1, 5, 6, 11, 18, 35, 36, 40, 45, 48, 49].

В комплексном лечении в ряде публикаций предлагают использовать искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум [11, 26, 33, 35, 39, 45, 48],

клапанную бронхоблокацию [3, 15, 18, 30, 38], а большинство отечественных авторов подчеркивают важность своевременного применения хирургического лечения [1, 5, 6, 9, 18, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 48, 49].

Однако существует и более осторожный взгляд на хирургическое лечение легочного туберкулеза вообще и у больных сахарным диабетом в частности, когда во главу угла вне зависимости от клинико-рентгенологической динамики ставится длительная химиотерапия, а хирургическое лечение либо не упоминается совсем, либо ему отводится роль борьбы с жизнеугрожающими осложнениями у больных с полностью исчерпанными терапевтическими резервами [20, 21, 22, 24, 25, 32, 34, 47,].

Наиболее авторитетный для отечественной фтизиатрии взгляд на показания к хирургическому лечению туберкулеза легких изложен в методических рекомендациях М.И.Перельмана и соавт. «Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких», опубликованных в 2000 году: “Современная антибактериальная терапия с использованием патогенетических методов позволяет добиться излечения не более 60-80% больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Вследствие недостаточной эффективности противотуберкулезной терапии у 20-35% больных возникают необратимые изменения и развивается хронический специфический процесс, когда излечение туберкулеза становится малоперспективным без применения хирургических методов” [42]. Авторы описали показания к различным видам торакальных операций, срокам их проведения и рекомендации по периоперационному лечению, однако они не выделяли больных сахарным диабетом, у которых и в показаниях и сроках операции и послеоперационного лечения, безусловно, должны быть свои особенности.

Большую значимость в определении показаний к хирургическому лечению туберкулеза у больных сахарным диабетом играет работа Костенко А.Д. (2003) [29] в которой показания к операции представлены в виде таблицы (таблица 1).

Особое внимание в большинстве работ, посвященных хирургическому лечению туберкулеза у больных сахарным диабетом уделяется предоперационной терапии направленной на компенсацию сахарного диабета и снижение активности туберкулезного воспаления [2, 4, 5, 7, 8, 17, 18, 27, 28, 29, 43].

Слепуха И.М. и Радионов Б.В. (1987) [49, 50] особо подчеркивали роль терапевта, который “активно участвует в предоперационном лечении и подготовке к операции больных путем применения комплекса мероприятий по улучшению функций сердечно - сосудистой системы, печени, почек и других органов, деятельность которых нарушена туберкулезом и сахарным диабетом, и в этих случаях роль терапевта нередко значительно выше, чем хирурга”.

Общепризнанным фактом является то, что наличие у пациента сахарного диабета повышает риск любых хирургических операций, в том числе операций по поводу туберкулеза легких [1, 5, 7, 12].

Большинство фтизиохирургов отмечали высокий уровень осложнений, особенно гнойно-септических и послеоперационной летальности у этой категории больных [1, 2, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 31].

Несмотря на то что в публикациях, посвященных хирургическому лечению туберкулеза, случаи его сочетания с диабетом описываются часто, исследования посвященные анализу лечения группы больных с диабетом изолировано в течении последних 3 десятилетий являются очень редкими и число наблюдений в них невелико.

Таблица 1 - Показания к хирургическому лечению больных туберкулёзом легких и сахарным диабетом

Диагноз (форма туберкулеза лёгких)	Показания	Сроки хирургическ ого лечения	Вид операции
Инфильтратив- ный туберкулёз с распадом	Легочное кровотечение	Экстренная операция	1. Временная окклюзия легочной артерии. 2. Лоб., пневмонектомия 3. Торакопластика
Очаговый туберкулёз	а/конгломерат очагов с распадом, МБТ+, и рецидивов б/желание больного продолжить работу несовместимую по закону с туберкулёзом легких	После 6 месяцев лечения	Малые резекции легких (сегментарные, субсегментарные)
Туберкулома	а/подозрение на рак б/распад и МБТ+ в/диаметр туберкуломы более 2 см или увеличение её на фоне лечения г/желание больного добиться полного выздоровления в кратчайшие сроки или продолжить работу несовместимую по закону с туберкулёзом	а/срочно б, в, г/после 2-4 месяцев лечения	Малая резекция, редко лобэктомия
Казеозная пневмония	Прогрессирующее течение на фоне адекватного лечения	Через 2-8 недель АБТ	Пнемозэктомия, редко лоб., билобэктомия
Кавернозный туберкулёз	а/сохранение каверны без тенденции к уменьшению и сохранение бактерио- выделения после 6 месяцев лечения б/увеличение каверны на фоне лечения в/аспергиллома в каверне или рубцовый стеноз дренирующего bronха	а/через 6 месяцев АБТ б, в/ через 2-3 месяца АБТ	Сегментарные резекции, лобэктомии, редко пневмонэктомии
Фиброзно- Кавернозный туберкулёз	Все не имеющие противопоказаний	Через 1-2 месяца интенсивной АБ- терапии	Пневмонектомия, лобэкто- мия, редко полисегментар- ные резекции

Продолжение таблицы 1.

Цирротический туберкулёз	а/наличие полостей в циррозе и бактерио-выделения б/бронхоэктазы, рубцовый стеноз бронха и хроническая интенсикация	а/через 1-2 месяц АБТ б/без предварительной АБТ	Лоб., пневмонектомия
Хроническая туб. эмпиема	Все не имеющие противопоказаний	После 1-2 месяц м/санации и АБТ	Торакомиопластика, плеврэктомия, плеврэктомия с резекцией легкого, плевропневмонектомия.

По данным Асанова Б.М. и Островского В.К. (1997) [2], изучивших результаты хирургического лечения 36 пациентов с сахарным диабетом, которым были выполнены 22 атипичные резекции легких, 7 лобэктомий и 9 торакопластик, поводом для операции в 20 случаях были туберкулемы, в 5 кавернозный, в 5 фиброзно-кавернозный туберкулез, в 3 диссеминированный с распадом и в 2 остаточные полости эмпиемы после ранее произведенной резекции. Тяжелая степень сахарного диабета определялась в 20 случаях, средняя степень в 13 и легкая в 3. Смертности после операции не отмечено, а послеоперационные осложнения, преимущественно гнойно-септические, развились у 6 (16,7%) больных. В срок до 5 лет Асанов Б.М. и Островский В.К. (1997) [2] проследили результаты лечения 32 пациентов (88,9%), из которых 3 умерли (9,4%). Один больной погиб от сахарного диабета и двое от прогрессирования туберкулеза. В отдаленный период клиническое выздоровление отмечено в 24 (75%) случаях и неудовлетворительные результаты у 8 прослеженных больных [2].

Волошин Я.М. и соавт. (1999) [7] представили данные о 108 больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом оперированных за 10 лет, из которых по поводу туберкулом операции были выполнены у 59, фиброзно-кавернозного туберкулеза у 46, кавернозного у 2 и диссеминированного с распадом у 1 пациента. Большинство операций были частичными резекциями

легкого (25 лоб-, билобэктomial и 73 сублобарные резекции). Пневмонэктомии произведены у 9 и торакопластика у 1 пациента.

Сопутствующий диабет был тяжелой степени в 77 (71,3%) случаях, средней степени тяжести в 24 (22,2%) и легкой в 7 (6,5%) случаях. Послеоперационные осложнения развились у 31 (28,7%) больного. Умерли после операции в хирургическом стационаре 4 (3,7%) пациента. При выписке эффективность хирургического лечения составляла 96%. В отдаленный период она снизилась до 89% [7].

По более поздним данным Волошина Я.М. (2001) [8], проанализировавшего результаты лечения 87 оперированных по поводу ТБ пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, проживавших в зоне Чернобыльской катастрофы, дооперационная химиотерапия оказалась неэффективной в 35-63% случаев. За 15 лет в НИИ фтизиопульмонологии Украины у 87 пациентов произведены 27 сегментарных резекций, 3 прецизионных, 9 комбинированных резекций, 38 лоб-, билобэктomial и 10 пневмонэктомий. Показанием к операции в 45 случаях был фиброзно-кавернозный туберкулез, в 33 туберкулема, в 9 казеозная пневмония. В стационаре после операции умерли 4 больных (4,6%), а послеоперационные осложнения были у 24 (27,6%) пациентов. Непосредственная эффективность хирургического лечения составляла 95,4%. Отдаленные результаты были изучены в сроки от 1 до 12 лет только у 48 пациентов (55,2%). Полный клинический эффект сохранялся у 41 (85,42%) больного, из которых 17 (41,46%) были трудоспособны, реактивация туберкулеза была у 5 (10%) больных, погибли в отдаленный период двое из прослеженных (4,16%) [8].

Радионон Б.В. и соавторы в 2001 году [43] сообщали о результатах лечения туберкулеза легких у 58 больных сахарным диабетом, отказавшихся от своевременно предложенной операции. В сроки от 3 до 10 лет у 76,9% из них туберкулез прогрессировал, причем 32 из 58 пациентов в последующем были оперированы, но уже с гораздо более распространенными формами туберкулеза, у 26 пациентов уже выявлялись противопоказания к операции и 8 из них (30,8%)

умерли от прогрессирования туберкулеза за период наблюдения [43]. Всего авторы произвели 24 пневмонэктомии, 2 билобэктомии, 2 торакопластики и 4 дренирования плевральной полости с развитием послеоперационных осложнений в 23 (71,9%) случаях, летальность в 7 (21,87%). Непосредственная эффективность хирургического лечения составила 78,13%, а в отдаленный период у 7 из 12 (58,3%) прослеженных больных [43].

В работе Гиллера Д.Б. и соавт. (2002) [9] было проведено изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения 330 больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом. Только консервативное лечение получали 223 пациента, у которых после длительного стационарного лечения удалось добиться закрытия полостей распада в 56,1% и абациллирования в 63,6% случаев. Хирургическое лечение после курса химиотерапии (в среднем около 6 месяцев) было применено у 107 больных, 83,2% из которых на момент операции выделяли МБТ в мокроте. Тяжелый диабет был у 35% и средней тяжести у 65% оперированных. У 31% больных была установлена МЛУ. У оперированных пациентов были следующие клинические формы туберкулеза легких: казеозная пневмония у 3, кавернозный туберкулез у 33, фиброзно-кавернозный у 20, цирротический у 1 и туберкулемы с распадом у 50. Им было выполнено 38 сегментарных резекций легкого, 52 лоб- билобэктомии, 15 пневмонэктомий и 2 торакопластики. Послеоперационные осложнения отмечены в 10 (9,3%) случаях, послеоперационная летальность в 4 (3,7) [9].

Все умершие перенесли пневмон- и плевропневмонэктомии 30-дневная летальность после которых составила 13%, госпитальная 26%, а частота послеоперационных осложнений достигала 33% [9].

Показательным для оценки хирургического риска операций у больных сахарным диабетом является сравнение проведенное авторами полученных данных с результатами хирургического лечения 2320 больных туберкулезом без диабета, оперированных в том же учреждении в аналогичные годы, у которых

послеоперационные осложнения развились в 4,7 раз реже, а 30 дневная летальность была в 8,6 раз ниже.

Несмотря на значительно большую долю осложнений и летальности непосредственная эффективность хирургического лечения у больных с диабетом по данным Гиллера Д.Б. и соавт. (2002) [9] была высокой и составила 96,3%.

Обобщая найденные нами данные [2, 7, 8, 9, 43] о хирургическом лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом в таблице 2, можно отметить, что после 372 операций у 370 больных осложнения в среднем развились в 94 (25,4%) случаях, а послеоперационная летальность составила 5,1% (19 случаев).

Большинство осложнений и почти все случаи летальности во всех статистиках были описаны после выполнения пневмонэктомии, которая в контингенте больных с сахарным диабетом представляет особый риск.

Так отсутствие послеоперационной летальности, описанное в серии из 36 операций Асановым Б.М. (1997) [2], связано, по-видимому, с отсутствием пневмонэктомий в анализируемой группе, что, правда, не предупредило смерти от послеоперационных рецидивов в отдаленный период 9,4% оперированных.

Таблица 2 - Результаты хирургического лечения туберкулёза легких у больных сахарным диабетом по данным литературы.

Автор	Число больных	Число операций	П/о осложнения	П/о летальность	Непосредственная эффективность	Эффективность в отдалённый период
Асанов Б. М. (1997) [2]	36	38	6 (16,7%)	0	94,4%	75%
Волошин Я.М. (1999) [7]	108	108	31 (28,7%)	4 (3,7%)	96%	89%

Продолжение таблицы 2

Волошин Я.М. (2001) [8]	87	87	24 (27,6%)	4 (4,6%)	95,4%	85,4%
Радианов Б.В. (2001) [43]	32	32	23 (72%)	7 (21,9%)	78,1%	58,3%
Гиллер Д.Б. (2002) [9]	107	107	10 (9,3%)	4 (3,7%)	96,3%	82%
Всего по данным 5 публикаций	370	372	94 (25,4%)	19 (5,1%)		

Наивысшая (21,9%) летальность в серии операций, описанных Радионовым Б.В. (2001) [43], напротив связана с наибольшей долей (75%) пневмонэктомий в его группе больных. В остальных анализируемых публикациях частота выполнения пневмонэктомии колебалась от 8,3% [7] до 14% [9].

Особое значение в определении показаний в хирургии туберкулеза имеет изучение отдаленных результатов.

Большинство хирургов изучавших отдаленные результаты как консервативного, так и хирургического лечения ТБ считали сахарный диабет наиболее значимым фактором риска реактивации туберкулеза [1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 21, 29].

Для более объективной оценки отдаленных результатов хирургического лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом следует сперва остановиться на современных отечественных публикациях, демонстрирующих частоту реактивации ТБ у пациентов неотягощенных сахарным диабетом.

По данным С.Н. Скорнякова. с соавт. (2014) [48] хирургическое вмешательство на сроках 3-6 мес. позволяет достигнуть полного клинического эффекта у 98% больных без сопутствующей патологии, а реактивация процесса в сроки от 2 до 5 лет была зарегистрирована в 2% случаев.

П.В.Рогожин и соавт. (2018) [46] изучили отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких у 213 (78,0%) из 273 больных, которые были сняты с учета в ПТД по выздоровлению (средний срок снятия с учета среди них составил $24,90 \pm 4,39$ мес). Ранний рецидив (до снятия с учета) был у 14 (5,1%), поздний рецидив (после снятия с учета) – у 7 (2,6%), всего рецидив зафиксирован у 21 (7,7%) пациента. Еще 38 (13,9%) пациентов были сняты с учета в связи с выбытием из-под наблюдения [46].

Несмотря на высокую, по данным проанализированных нами публикаций, непосредственную эффективность хирургического лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом, эффективность в отдаленный период была существенно ниже и колебалась от 58,3% до 89% [2, 7, 8, 9, 43].

Низкой была и прослеженность отдаленных результатов почти во всех публикациях: 48% по данным Радионова Б.В.[43], 55% по данным Волошина Я.М. [8], 88% по данным Асанова Б.М. [2]. Серьезными недостатками в оценке отдаленных результатов в вышеупомянутых исследованиях было отсутствие дифференцировки полученного эффекта в зависимости от формы туберкулеза, объема и степени радикальности операции, степени тяжести диабета, отсутствие связи полученных результатов с конкретными сроками после операции, не применение критерия выживаемости и малое число наблюдений.

Только в публикациях Гиллера Д.Б и Костенко [9, 29], представлявших одну и ту же группу больных, прослеженность была высокой, использовался критерий эффективности и выживаемости в различные сроки после операций, отдаленные результаты были сопоставлены с формой туберкулеза и объемом операции.

По данным Гиллера Д.Б. и соавт (2002) [9] отдаленный эффект после хирургического лечения 107 пациентов составил 82%. Послеоперационная реактивация произошла в сроки от 2 до 16 лет у 19 (18,4%) больных [29], причем после 3 операций по поводу казеозной пневмонии реактивация в течение первого года произошла у всех, из 20 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом рецидив в течении 1 года выявлен у 3 (15%), из 32 больных с кавернозным

туберкулезом реактивация произошла у 6 (18,7%), а из 50 с туберкулезом у 7(14%) больных. Следует отметить, что большинство реактиваций после операций по поводу кавернозного туберкулеза и туберкулом с распадом произошли позже 2 лет с момента операции (70%). Зависимость частоты рецидивов от объема операции хорошо прослеживалась: после пневмонэктомии рецидив выявлен в 40%, после лобэктомий в 13,5% и после сегментарных резекций в 15,8% случаев [29]. Пятилетняя выживаемость оперированных составила 86,8%, а 10-летняя выживаемость 70,5%, что в 2,9 раза и 3,4 раза соответственно превысило 5 и 10- летнюю выживаемость неоперированных пациентов контрольной группы [9, 29].

Недостатком двух последних публикаций было отсутствие анализа связи результатов лечения с характером лекарственной устойчивости, степенью радикальности операции и тяжестью течения сахарного диабета. Ни в одной из найденных нами работ, посвященных хирургическому лечению туберкулеза легких у больных сахарным диабетом, не рассматривалась возможность использования VATS технологий у этого контингента больных, в то же время появившиеся в последние годы работы [10] свидетельствуют о возможности значительного улучшения результатов лечения и расширения показаний к операции в группах соматически отягощенных пациентов.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, негативная тенденция последних десятилетий, характеризующаяся ростом распространенности сахарного диабета, лекарственно-устойчивого туберкулеза и их сочетания ведет к снижению эффективности химиотерапии и ухудшению прогноза лечения у этой категории больных. По имеющимся в основном в отечественной литературе данным хирургический метод лечения способен значительно улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза вообще и туберкулеза в сочетании с диабетом в частности, однако его применение на практике крайне ограничено. Единичные публикации освещают возможности хирургического лечения этой тяжелой

категории больных и всегда касаются лишь небольшого числа наблюдений. В большинстве исследований подчеркивается высокий риск послеоперационных осложнений, летальности и рецидивов туберкулеза у больных сахарным диабетом. В литературе посвященной этой теме не описаны появившиеся в последние годы возможности снижения травматизма операций за счет малоинвазивных технологий. В изучении результатов лечения пациентов деструктивным туберкулезом с сахарным диабетом не изучалась связь с радикальностью производимых операций и степенью лекарственной устойчивости возбудителя. Решению этих важных вопросов посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общие сведения об исследуемых пациентах.

Материалом для исследования послужила медицинская документация 200 больных сахарным диабетом, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу деструктивного туберкулеза органов дыхания сотрудниками кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Первого МГМУ им. М.И. Сеченова в туберкулезном легочно-хирургическом отделении УКБ «Фтизиопульмонологии» в период с 2011 по 2017 год (2 группа из 122 пациентов) и ЦНИИТ РАМН в период с 2004 по 2010 год (1 группа из 78 пациентов). Группы существенно отличались в вопросах хирургической техники и тактики, а также послеоперационного ведения, поэтому рассмотрены нами отдельно.

Обе группы были схожи по половому и возрастному составу (Таблица 3)

Таблица 3 - Распределение больных по полу и возрасту у больных I, II групп

Возр. Пол	До 18 лет			18-29 лет			30-39 лет			40-49 лет			50 лет и >			Всего
	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	
Муж- чин	4	5	9	5	10	15	10	13	23	11	21	32	13	28	41	120 (60)
Жен- щин	3	3	6	3	8	11	4	12	16	9	5	14	16	17	33	80 (40)
Итого	7	8	15 (7,5)	8	18	26 (13)	14	25	39 (19,5)	20	26	46 (23)	29	45	74 (37)	200 (100)

В целом, в обеих группах, мужчины составили 60% оперированных, а средний возраст составил 41,4 года.

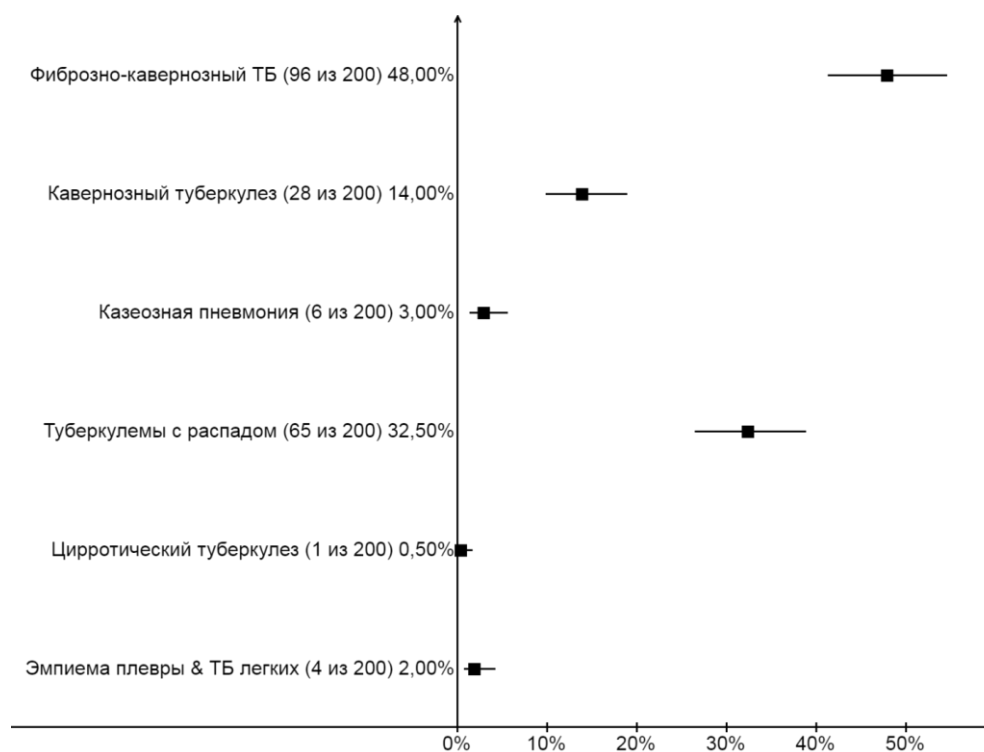
Формы туберкулеза по поводу которых оперированы больные представлены на таблице 4 (Рисунок 1, Рисунок 2).

Таблица 4 - Формы туберкулеза, по поводу которых были оперированы больные I, II групп

Формы туберкулеза	I группа	II группа	Всего
Фиброзно-кавернозный туберкулез	32 (41,0%)	64 (52,5%)	96 (48,0%)
Кавернозный туберкулез	10 (12,8%)	18 (14,8%)	28 (14,0%)
Казеозная пневмония	4 (5,1%)	2 (1,6%)	6 (3,0%)
Туберкулемы с распадом	28 (36,0%)	37 (36,3%)	65 (32,5%)
Цирротический туберкулез	1 (1,3%)	-	1 (0,5%)
Эмпиема плевры в сочетании с туберкулезом легких	3 (3,8%)	1 (0,8%)	4 (2,0%)
ИТОГО	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)

Чаще других форм ТБ у оперированных обеих групп определялся фиброзно-кавернозный туберкулез, причем во 2 группе эта самая тяжелая форма была более чем у половины оперированных (52,5%), тогда как в 1 группе только в 41% случаев.

Рисунок 1 - Распределение по формам ТБ



Продолжение таблицы 4.1

Цирротический туберкулез	1	1,3%	0,3%	4,6%	0	0,0%	0,0%	3,0%	0,39
Эмпиема плевры & ТБ легких	3	3,8%	1,4%	9,0%	1	0,8%	0,2%	3,0%	0,166
ИТОГО	78	100%			122	100%			

2.2 Распределение больных по степени распространенности специфического процесса и характеру осложнений.

Всем больным до операции было проведено рентгенологическое обследование с применением обзорной рентгенографии грудной клетки, компьютерной томографии и, по показаниям, фистулографии и других рентгенологических методов.

На основании рентгенологического обследования и данных интраоперационной ревизии мы оценили распространенность специфического процесса у пациентов обеих групп (таблица 5).

С учетом очаговой диссеминации ограниченные поражения объемом до 3 сегментов отмечены только у 25,6% больных первой и 29,5% второй групп. Наибольшее распространение (более 10 сегментов) имели 16,7% оперированных в первой и 27,9% во второй группе.

Таблица 5 - Распространенность туберкулезного процесса в легких с учетом очаговой диссеминации у больных I, II групп

Распространенность процесса	1 группа	2 группа	Всего
До 3 сегментов	20 (25,6%)	36 (29,5%)	56 (28,0%)

Продолжение таблицы 5

3-4 сегмента	12 (15,4%)	16 (13,1%)	28 (14,0%)
5-6 сегментов	15 (19,2%)	15 (12,2%)	30 (15,0%)
7-8 сегментов	4 (5,1%)	12 (9,8%)	16 (8,0%)
9-10 сегментов	14 (17,9%)	9 (7,4%)	23 (11,5%)
Более 10 сегментов	13 (16,7%)	34 (27,9%)	47 (23,5%)
ИТОГО	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)

У большинства пациентов (82,1% в первой и 75,4% во второй группе) деструкции легочной ткани обнаруживались только на одной стороне (таблица 6).

Таблица 6 - Количество легочных деструкций у больных I, II групп

Характеристика деструкций	Односторонние			Двусторонние		
	I группа	II группа	Всего	I группа	II группа	Всего
Одиночные деструкции	34 (43,6)	52 (42,6%)	86 (43,0)	-	-	-
Множественные деструкции	30	40	70	14	30	44
Итого	64 (82,1%)	92 (75,4)	156 (78,0)	14 (17,9)	30 (24,6)	44 (22,0%)

Множественные деструкции в одном или обеих легких отмечались у 44 (56,4%) больных первой и 70 (57,4%) второй групп, при этом малые размеры деструкций встречались сравнительно редко (15,4% в первой и 7,4% во второй группе) (таблица 7).

Чаще других встречались каверны средних размером от 2 до 4 см (56,4% в первой и 61,5% во второй группе). Каверны большого размера, от 4 до 6 см (21,8% в первой и 23% во второй), и гигантские, более 6 см (6,4% в первой и 8,1% во второй), встречались чаще у пациентов 2 группы.

Таким образом, по распространенности специфического процесса и размерам деструктивных изменений в легких 2 группа пациентов была несколько тяжелее первой.

Таблица 7 - Размер деструкций на стороне большего поражения у больных I, II групп

Размер наибольшей деструкции	I группа	II группа	Всего
До 2 см	12 (15,4%)	9 (7,4%)	21 (10,5%)
От 2 до 4 см	44 (56,4%)	75 (61,5%)	119 (59,5%)
4-6 см	17 (21,8%)	28 (23,0%)	45 (22,5%)
Более 6 см	5 (6,4%)	10 (8,1%)	15 (7,5%)
ИТОГО	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)

Осложнения легочного процесса до операции были выявлены у большинства больных обеих групп (62,8% в первой и 59,8% во второй) (таблица 8).

Таблица 8 - Характер и частота развития осложнений легочного процесса у больных I, II групп

Характер осложнений	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
Легочное кровотечение	13 (16,7%)	10 (8,2%)	23 (11,5%)
Плеврит, эмпиема	12 (15,4%)	15 (12,3%)	27 (13,5%)
Дыхательная недостаточность 2-3 ст	34 (43,6%)	64 (52,5%)	98 (49,0%)
Аспергиллез	2 (2,6%)	5 (4,1%)	7 (3,5%)
Туберкулез бронхов	11 (14,1%)	17 (13,9%)	28 (14,0%)
Бронхостеноз	1 (1,3%)	7 (5,7%)	8 (4,0%)
Туберкулез гортани или трахеи	1 (1,3%)	4 (3,3%)	5 (2,5%)
Туберкулезный натечник гр.стенки	1 (1,3%)	4 (3,3%)	5 (2,5%)
Амилоидоз внутренних органов	2 (2,6%)	1 (0,8%)	3 (1,5%)
Острое прогрессирование ТБ	9 (11,5%)	9 (7,4%)	18 (9,0%)
Кахексия	5 (6,4%)	11 (9,0%)	16 (8,0%)
Всего больных с осложнениями	49 (62,8%)	73 (59,8%)	122 (61,0%)

Самым частым из осложнений была дыхательная недостаточность 2-3 степени отмеченная у 43,6% пациентов первой и 52,5% второй групп.

Степень вентиляционных нарушений оценивали по классификации Нефедова В.Б.(1988 г.). Снижение ФЖЕЛ от 79% до 60% должной величины квалифицировали как умеренную рестрикцию, снижение до 59-40% - значительную рестрикцию, от 39% и ниже - резкую рестрикцию.

Для уточнения распространенности бронхиальной обструкции исследовалась МСВ на уровне 25-75 и 75-85%. При этом нижней границей нормы для МСВ25 и МСВ75 у женщин считали 50% должной величины, у мужчин – 55%. Для МСВ50 нижняя граница у женщин – 55% от должной величины, у мужчин – 60%. Нижняя граница нормы средних максимальных скоростей выдоха (МСВ25-75, МСВ75-85) у женщин и у мужчин одинакова (составляет 60% от должной величины и 50% от должной величины соответственно).

Снижение скоростных показателей до 40% должной величины - расценивалось как незначительная бронхиальная обструкция, до 39-20% - умеренно выраженная, от 19% и ниже – резко выраженная бронхиальная обструкция. Дальнейшее уточнение степени тяжести дыхательной недостаточности проводилось на основании газометрических показателей - по уровню парциального давления кислорода (PO_2 в мм.рт.ст.) и насыщения Нв кислородом (SaO_2 –сатурации в процентах) по классификации, широко используемой в англоязычной литературе:

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., $SaO_2 < 75\%$.

Следующими по частоте, после дыхательной недостаточности, осложнениями туберкулеза легких, выявленными до хирургического лечения, были легочное кровотечение (16,7% в первой и 8,2% во второй группе), эмпиема

плевры (15,4% и 12,3% соответственно), туберкулез бронхов (14,1% и 13,9% соответственно). Другие осложнения встретились относительно редко.

По длительности заболевания туберкулезом до поступления в хирургическое отделение пациенты обеих групп были схожи (таблицы 9, 9-1) (Рисунок 3).

Таблица 9 - Длительность заболевания туберкулезом до операции у больных I, II групп

Длительность заболевания	I группа	II группа	Всего
До года	28 (35,9%)	45 (36,9%)	73 (36,5%)
1-2 года	31 (39,7%)	32 (26,2%)	63 (31,5%)
3-4 года	11 (14,1%)	23 (18,9%)	34 (17,0%)
5-6 лет	2 (2,6%)	2 (1,6%)	4 (2,0%)
7-8 лет	4 (5,1%)	7 (5,7%)	11 (5,5%)
9-10 лет	-	3 (2,5%)	3 (1,5%)
Более 10 лет	2 (2,6%)	10 (8,2%)	12 (6,0%)
ИТОГО	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)

Только 35,9% оперированных первой и 36,9% второй группы болели ТБ менее года. Длительность заболевания 1-2 года отмечалась у 39,7% больных первой и 26,2% второй группы, от 3 до 4 лет у 14,1% и 18,9% соответственно.

Рисунок 3 - Распределение пациентов по группам и длительности заболевания



Таблица 9-1 - Распределение пациентов по группам и длительности заболевания

Длительность заболевания	I группа				II группа				p
	N	%	95% ДИ		N	%	95% ДИ		
			от	до			от	до	
До года	28	35,9%	26,5%	46,2%	45	36,9%	29,1%	45,3%	0,505
1-2 года	31	39,7%	30,0%	50,2%	32	26,2%	19,4%	34,1%	0,033
3-4 года	11	14,1%	8,2%	22,3%	23	18,9%	13,0%	26,0%	0,25
5-6 лет	2	2,6%	0,8%	6,9%	2	1,6%	0,5%	4,5%	0,508
7-8 лет	4	5,1%	2,1%	10,8%	7	5,7%	2,9%	10,4%	0,39
9-10 лет	0	0,0%	0,0%	4,6%	3	2,5%	0,9%	5,8%	0,225
Более 10 лет	2	3%	0,008	0,0694	10	8%	0,0459	0,1354	0,088
ИТОГО	78	100%			122	100%			

Формально имеется одно достоверное отличие, однако при массовом сравнении оно может быть сочтено за ложноположительное.

Более 5 лет страдали туберкулезом 8 (10,3%) пациентов первой и 22 (18,0%) второй группы, причем частота операций у больных с более чем 10 летним стажем лечения во второй группе также была немного выше (8,2% против 2,6%), две сравниваемые группы не имеют достоверных различий по длительности заболевания (таблица 9-1).

2.3 Методы исследования больных и сопутствующие патологии.

После поступления больным обеих групп выполняли трехкратное исследование мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии с последующим посевом на жидкие и плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, в случае наличия роста культуры проводили определение чувствительности к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций. Использовались системы ВАСТЕС MGIT-960, молекулярно-генетические методы: ПЦР в режиме реального времени - Xpert MTB/RIF и ПЦР-ТБ биочипов. На момент операции бактериовыделение сохранялось у 79,5% больных первой и 82% второй группы (таблицы 10, 10-1) (Рис. 4).

Лекарственная чувствительность до операции была известна у 132 пациентов обеих групп, в том числе у 65,4% первой и 66,4% второй группы. При учете дооперационных данных и результатов бактериологического исследования операционного материала в 1 группе больных ШЛУ была доказана у 13 (16,7%) пациентов, МЛУ у 30 (38,5%), Поли ЛУ у 6 (7,7%), Моно ЛУ у 3 (3,8%) , чувствительность была сохранена у 4 (5,1%) и осталась неустановленной у 22 (28,2%). Во второй группе больных ШЛУ была доказана у 31 (25,4%) пациентов, МЛУ у 34 (27,9%), Поли ЛУ у 12 (9,8%), Моно ЛУ у 6 (4,9%) , чувствительность была сохранена у 11 (9,0%) и осталась неустановленной у 28 (23,0%).

Таблица 10 - Характеристика бактериовыделения на момент операции у больных I, II групп

Характеристика	I группа n=78	II группа n= 122	Всего n= 200
МБТ (+)	62 (79,5%)	100 (82,0%)	162 (81,0%)
МБТ (-)	16 (20,5%)	22 (18,0%)	38 (19,0%)
Чувствительность до операции была неизвестна	27 (34,6%)	41 (33,6%)	68 (34,0%)
Чувствительность на момент операции определена	51 (65,4%)	81 (66,4%)	132 (66,0%)
ШЛУ (с учетом до и послеоперационных данных)	13 (16,7%)	31 (25,4%)	44 (22,0%)
МЛУ	30 (38,5%)	34 (27,9%)	64 (32,0%)
Поли ЛУ	6 (7,7%)	12 (9,8%)	18 (9,0%)
Моно ЛУ	3 (3,8%)	6 (4,9%)	9 (4,5%)
Чувствительность сохранена	4 (5,1%)	11 (9,0%)	15 (7,5%)
ЛУ осталась неизвестной	22 (28,2%)	28 (23,0%)	50 (25,0%)

Рисунок 4 - Распределение по чувствительности возбудителя.

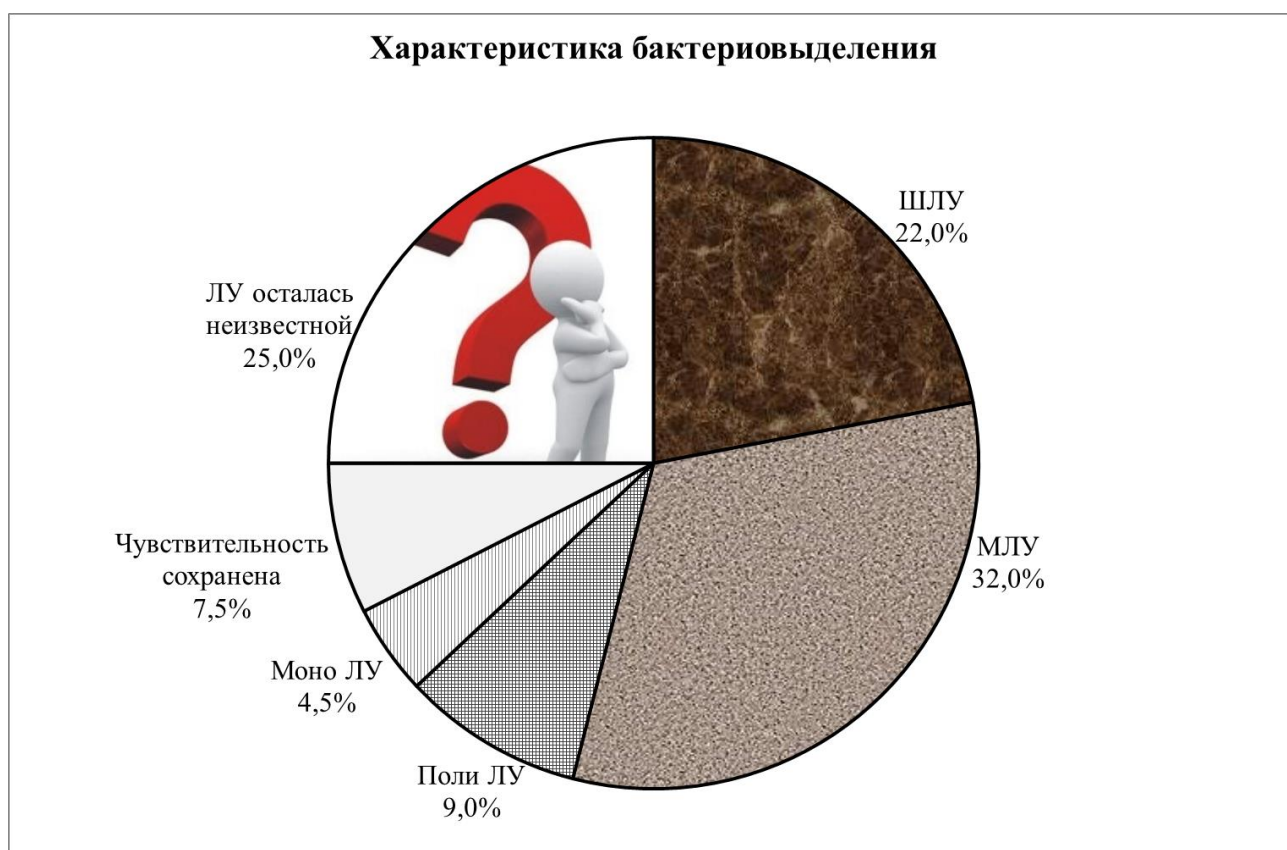


Таблица 10-1 - Распределение по чувствительности возбудителя

Характеристика	I группа				II группа				p
	N	%	95% ДИ		N	%	95% ДИ		
			от	до			от	до	
ШЛУ	13	16,7%	10,2%	25,3%	31	25,4%	18,7%	33,2%	0,099
МЛУ	30	38,5%	28,8%	48,9%	34	27,9%	20,9%	35,8%	0,08
Поли ЛУ	6	7,7%	3,7%	14,3%	12	9,8%	5,8%	15,6%	0,402
Моно ЛУ	3	3,8%	1,4%	9,0%	6	4,9%	2,3%	9,3%	0,507
Чувствительность сохранена	4	5,1%	2,1%	10,8%	11	9,0%	5,2%	14,6%	0,39
ЛУ осталась неизвестной	22	28,2%	19,7%	38,2%	28	23,0%	16,5%	30,5%	0,251

В результате две группы пациентов были сопоставимыми по степени резистентности к противотуберкулезным препаратам.

Резистентность к определенным ПТП представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Частота лекарственной устойчивости к отдельным противотуберкулёзным препаратам среди больных I, II групп с информативным тестом на лекарственную чувствительность

ПТП	I группа n= 56	II группа n= 94	Всего n=150
H	46 (82,1%)	78 (83,0%)	124 (82,7%)
R	44 (78,6%)	68 (72,3%)	112 (74,7%)
S	44	67	111 (74,0%)
E	29	39	68 (45,3%)
K	30	38	68 (45,3%)
A	1	13	14 (9,3%)
Z	19	8	27 (18,0%)
Et,Pt	28	21	49 (32,7%)
Fg	16 (28,6%)	33 (35,1%)	49 (32,7%)
Pas	5	12	17 (11,3%)
Cap	12	17	29 (19,3%)
Cs	12	3	15 (10,0%)
Linezolid		1	1 (0,7%)

При изучении частоты ЛУ к отдельным противотуберкулезным препаратам среди больных с информативными тестами на лекарственную чувствительность наибольшими оказались устойчивость к изониазиду (82,1% в первой и 83% во второй группе) и рифампицину (78,6% и 72,3% соответственно).

При функциональных исследованиях отсутствие признаков дыхательной недостаточности отмечено лишь у 33,4% оперированных первой и 11,5% второй групп (таблица 12).

Таблица 12 - Частота развития дыхательной недостаточности у больных I, II групп

Степень дыхательной недостаточности	I группа	II группа	Всего
ДН 0 ст.	26 (33,4%)	14 (11,5%)	40 (20,0%)
ДН I ст.	20 (25,6%)	45 (36,9%)	65 (32,5%)
ДН II ст.	22 (28,2%)	46 (37,7%)	68 (34,0%)
ДН III ст.	10 (12,8%)	17 (13,9%)	27 (13,5%)
ИТОГО	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)

Дыхательная недостаточность 1 степени установлена в 20 (25,6%) случаях у больных первой и 45 (36,9%) второй группы, 2 степени в 22 (28,2%) и 46 (37,7%) соответственно и 3 степени в 10 (12,8%) и 17 (13,9%) соответственно.

ЭКГ исследование до операции проводилось у всех пациентов (таблица 13).

Патологические изменения на ЭКГ определялись в 60 (76,9%) случаях у пациентов первой и в 62 (50,8%) второй групп. Наиболее частыми из них были

гипертрофия или перегрузка правых отделов сердца, гипертрофия левого желудочка и дистрофические изменения миокарда.

В обязательный минимум обследования перед операцией входила фибробронхоскопия при которой выявлены изменения в трахеобронхиальном дереве у 41% пациентов первой и 40,2% второй группы (таблица 14).

Таблица 13 - ЭКГ изменения у больных до хирургического лечения у больных I, II групп

Характер изменений	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
Рубцовые изменения миокарда	5	3	8 (4,0%)
Гипоксия, ишемия миокарда	6	3	9 (4,5%)
Дистрофические нарушения	15	10	25 (12,5%)
Перегрузка или гипертрофия левых отделов сердца	11	23	34 (17,0%)
Перегрузка или гипертрофия правых отделов сердца	21	25	46 (23,0%)
Нарушения проводимости	5	12	17 (8,5%)
Нарушения ритма	12	16	28 (14,0%)
Всего больных с изменениями ЭКГ	60 (76,9%)	62 (50,8%)	122 (61,0%)

К наиболее часто встретившимся при ФБС патологическим изменениям в обеих группах относился дренажный эндобронхит и туберкулез бронхов.

Таблица 14 - Изменения бронхов выявленные до хирургического лечения у больных I, II групп

Изменения в бронхах	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
Стеноз бронха	1	7	8 (4,0%)
Экспираторный стеноз трахеи и бронхов	2	2	4 (2,0%)
Инфильтративный туберкулез бронха	10	13	23 (11,5%)
Бронхонодулярный свищ	-	1	1 (0,5%)
Бронхоплевральный свищ	2	1	3 (1,5%)
Кровотечения	1	2	3 (1,5%)
Двусторонний эндобронхит	3	11	14 (7,0%)
Дренажный гнойный эндобронхит	16	25	41 (20,5%)
Туберкулез трахеи, гортани	1	4	5 (2,5%)
ВСЕГО больных с изменениями	32 (41,0%)	49 (40,2%)	81 (40,5%)

Сопутствующая патология имелаась у всех оперированных (таблица 15).

Помимо сахарного диабета, который имели все пациенты, частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (легочное сердце, ИБС, миокардиодистрофия), отмеченные у 66,7% оперированных первой и 33,3% второй групп.

Таблица 15 - Сопутствующие заболевания у больных I, II групп

Характер сопутствующей патологии	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
Хронический бронхит, ХОБЛ	24 (30,8%)	52 (42,6%)	76 (38,0%)
Патология сердечно – сосудистой системы	52 (66,7%)	37 (30,3%)	89 (44,5%)
Гипертоническая болезнь	15 (19,2%)	36 (29,5%)	51 (25,5%)
Хронический гепатит, цирроз	13 (16,7%)	37 (30,3%)	50 (25,0%)
Патология желудочно-кишечного тракта	13 (16,7%)	24 (19,7%)	37 (18,5%)
Сахарный диабет	78 (100%)	122 (100%)	200 (100%)
Патология почек и мочевыводящих путей	5 (6,4%)	16 (13,1%)	21 (10,5%)
Неврологическая патология	2 (2,6%)	6 (4,9%)	8 (4,0%)
Ожирение	11 (14,1%)	33 (27,0%)	44 (22,0%)

Продолжение таблицы 15

Прочие	11	41	52
ВСЕГО СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	224	404	628
Среднее число сопутствующих заболеваний на 1 пациента	2,9	3,3	3,1

ХОБЛ и хронический бронхит встретились у 30,8% первой и 42,6% второй, гипертоническая болезнь у 19,2% и 29,5% соответственно, хронические гепатиты и цирроз печени у 16,7% и 30,3% соответственно и ожирение у 14,1% больных первой и 27% второй групп.

В целом на 1 больного первой группы в среднем приходилось 2,9 , а на 1 больного второй группы 3,3 случая сопутствующих заболеваний.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования.

В ходе статистического анализа доверительные границы исчисляли на основании биномиального распределения, достоверность различий средних величин определяли при помощи дисперсионного анализа, достоверность различия частот – при помощи критерия «хи-квадрат» (для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера). Данные представляли в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего (оценка среднеквадратичного отклонения среднего по группе).

Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

РЕЗЮМЕ

Изучение данных медицинской документации 200 больных сахарным диабетом, оперированных по поводу деструктивного туберкулеза легких продемонстрировало большую тяжесть контингента обеих групп по распространенности специфического поражения, частоте осложнений легочного туберкулеза, высокому уровню лекарственной устойчивости, большой частоте различных сопутствующих заболеваний и низким функциональными резервами. По всем перечисленным показателям обе анализируемые группы оперированных были сравнимы.

ГЛАВА 3.

ПОКАЗАНИЯ И ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

3.1 Показания и противопоказания к хирургическому лечению деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.

На основании многолетнего опыта на кафедре Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И Перельмана Первого МГМУ им. М.И. Сеченова разработаны следующие показания к хирургическому лечению деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом, которые можно подразделить на:

Неотложные:

- Неуклонное прогрессирование ТБ, несмотря на адекватную противотуберкулезную химиотерапию
- Повторное кровохарканье, которое не может быть остановлено с помощью других методов лечения
- Пиопневмоторакс

Экстренные (невыполнение операции приведет к гибели больного в ближайшее время):

- Профузное лёгочное кровотечение
- Напряжённый спонтанный пневмоторакс

Плановые:

- в случае локализованных форм деструктивного ТБ легких с сохранением бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию и после 6-8 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при

медикаментозной компенсации сахарного диабета, технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального лечения;

- в случае сохранения бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию после 10- 12 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной субкомпенсации сахарного диабета и технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального или условно-радикального лечения;
- в случае осложнения и последствий ТБ процесса, таких как:
 - Эмпиема плевры с\без бронхо-плеврального свища
 - Аспергиллема
 - Бронхо-нодулярный свищ
 - Бронхолит
 - Панцирный плеврит или перикардит с циркуляторной и дыхательной недостаточностью
 - Посттуберкулезные стенозы трахей и крупных бронхов
 - Симптоматические и хронические посттуберкулезные бронхоэктазы
 - Подозрение на малигнизацию
 - Ликвидация осложнений предыдущей хирургической операции

Срочные и экстренные операции, выполняются по жизненным показаниям: легочное кровотечение, пневмоторакс, пиопневмоторакс, остро прогрессирующая на фоне адекватного лечения казеозная пневмония. При этом недостаточные сроки предшествующего лечения, активный туберкулез трахеи и бронхов, паллиативный характер вмешательства или декомпенсация сахарного диабета не являются абсолютными противопоказаниями к операции, но должны учитываться врачебным консилиумом при окончательном принятии решения.

В установлении показаний к операции учитывались и особенности различных клинико-рентгенологических форм туберкулеза органов дыхания.

При туберкулезе легкого операция считалась показанной: в случае подозрения на рак; в случае больших размеров (более 2,0 см) и распада в туберкулезе, а также множественного характера туберкулезом; в случае наличия не прекращающегося на фоне длительной адекватной химиотерапии бактериовыделения, особенно при наличии МЛУ или ШЛУ МБТ; в случае наличия обострений и прогрессирования в зоне туберкулемы на фоне лечения и динамического наблюдения. Объем операции при этой форме туберкулеза в подавляющем большинстве случаев - субсегментарные или сегментарные резекции легкого, редко – лобэктомии.

При кавернозном туберкулезе легкого) операция была показана через 8-12 месяцев лечения в случае отсутствия рентгенологической тенденции к закрытию полости и сохраняющемся бактериовыделении на фоне адекватной химиотерапии. Дополнительными факторами в пользу операции при этой, как и других формах туберкулеза служили наличие МЛУ или ШЛУ МБТ. Наиболее часто применяемым видом операции при кавернозном туберкулезе являлась лобэктомия, реже сегментарная или полисегментарная комбинированная резекция и очень редко при поликавернозных изменениях пневмонэктомия. В случае прогрессирования кавернозного туберкулеза с массивным обсеменением показана экстраплевральная задне-верхняя торакопластика.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе показания как правило возникают при разрушении доли или всего легкого с более или менее выраженной очаговой диссеминацией, что чаще всего требует применения пневмонэктомии или торакопластики. Реже используются лоб, билобэктомии, которые требуют из-за массивного обсеменения легкого одномоментной или отсроченной торакопластики.

При казеозной пневмонии оперативное лечение чаще всего заключается в удалении пораженного легкого или доли и применяется по жизненным показаниям из-за неуклонного прогрессирования процесса. Хирургия коллапса у

этой категории больных как самостоятельный вид хирургического лечения противопоказана.

По степени радикальности хирургическое лечение по классификации, предложенной на кафедре Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И Перельмана Первого МГМУ им. М.И. Сеченова выделяется 3 варианта:

- **радикальное**, когда после резекции легких ни на КТ, ни пальпаторно не оставалось туберкулезных изменений в легких, плевре и ВГЛУ.

- **условно-радикальное**, когда в оперированном или контрлатеральном легком оставались очаги или туберкулемы без распада. К условно - радикальным отнесены и те случаи, когда у пациента сохранилась каверна на момент выписки под лечебной торакопластикой, поскольку тенденция к заживлению каверны после торакопластики сохраняется до 6 месяцев.

- **паллиативное**, когда при двустороннем кавернозном туберкулезе из-за отказа больного или низких функциональных резервов удалось провести хирургическое лечение только на 1 стороне или при наличии жизнеугрожающих осложнений, выполнялись операции по их ликвидации без удаления деструктивного процесса в легких.

В качестве противопоказаний для планового хирургического лечения легочного ТБ у больных сахарным диабетом следует учитывать:

- Тотальное деструктивное поражение обоих легких
- Нарушение функции легких: FEV-1 (объем форсированного выдоха за 1 сек.) менее 1,5 л и 2,0 л при планировании лобэктомии и пневмонэктомии соответственно
- Легочная-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA – Нью-Йоркская Сердечная Ассоциация)
- Индекс массы тела (ИМТ) до 40-50% от нормального

- Тяжелые сопутствующие заболевания: декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная или почечная недостаточность
- Активный ТБ бронхов

3.2 Отличия исследуемых групп больных по степени радикальности, объемам и технике выполнения хирургических операций.

Всего у 78 пациентов 1 группы было выполнено 106 операций, причем радикальным хирургическое лечение было у 38,4% оперированных, условнорадикальным у 59% и паллиативным у 2,6% (таблица 16).

Таблица 16 - Группировка больных по степени радикальности операций

		Радикальные	Условно - радикальные	Паллиативные	Всего
1 группа	Число больных	30 (38,4%)	46 (59,0%)	2 (2,6%)	78 (100%)
	Число операций	33	70	3	106
2 группа	Число больных	61 (50,0%)	53 (43,4%)	8 (6,6%)	122 (100%)
	Число операций	80	104	13	197
ИТОГО	Число больных	91 (45,5%)	99 (49,5%)	10 (5,0%)	200 (100%)
	Число операций	113	174	16	303

Во второй группе радикальное хирургическое лечение получило 50% оперированных, но и доля паллиативных операций при самых распространенных процессах оказалась в 2,5 раза выше, чем в 1 группе. Объемы выполненных операций в обеих группах отражали большую распространенность процессов. Суммарная доля операций большого объема (ТСТОГБ, ПЭ, лоб-, билобэктомий,

комбинированных резекций и торакопластик) достигла 71 из 106 (67,0%) в первой и 133 из 197 (67,5%) во второй группе (таблица 17). Две группы оперированных существенно отличались в вопросах хирургической техники выполняемых операций. Если в первой группе преобладали операции из стандартных торакальных доступов (в 85 из 106 операций- 80,2%), то во второй группе преобладали VATS вмешательства (152 из 197 операций- 77,2%).

Корректирующие объем гемиторакса торакопластики после обширных резекций легких и пневмонэктомий выполнены у большинства пациентов второй группы (в 50 случаях после 78 операций- 64,1%), тогда как в первой группе они выполнялись редко (в 7 случаях после 58 операций – 12,1%).

Таблица 17 - Объёмы операций у больных I, 2 групп

Объем операций	1 группа	2 группа	Всего
Трансстернальная окклюзия главного бронха	-	3 (1,5%)	3 (1%)
Пневмонэктомия	24 (22,6%)	21 (10,7%)	45 (14,9%)
Лоб-, билоб-, лоб+сегментэктомия	28 (26,4%)	44 (22,3%)	72 (23,8%)
Комбинированные полисегментэктомии	6 (5,7%)	13 (6,6%)	19 (6,3%)
Сегментэктомия	18 (17,0%)	55 (27,9%)	73 (24,1%)
Торакопластики	13 (12,3%)	52 (26,4%)	65 (21,5%)
Плеврэктомии	5 (4,7%)	2 (1,0%)	7 (2,3%)
Экстраплевральный пневмолиз	1 (0,9%)	-	1 (0,3%)
ПРОЧИЕ	11	7	18
ИТОГО:	106 (100%)	197 (100%)	303 (100%)

Если в первой группе больных около половины сегментарных и комбинированных резекций было выполнено с применением сшивающих аппаратов атипично, то во второй группе отдельная обработка элементов корня была обязательна.

Таким образом, основными техническими особенностями операций выполненных у больных 2 группы были:

- Широкое применение малоинвазивных доступов под контролем ВТС.
- Всего малоинвазивные доступы применены в 77,2% случаев.
- Раздельная обработка элементов корня выполнена во всех случаях пневмон-, лоб-, билобэктомий, полисегментарных и комбинированных резекций.
- Обширные резекции и пневмонэктомии в большинстве случаев сочетались с различными методами коррекции объема гемиторакса: торакопластика (в 64,1%), экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой экстраплевральной полости или пневмоперитонеум (в 91,0%).
- Главный бронх, при пневмонэктомии, ушивался вручную по бескультевой методике Д.Б. Гиллера и соавт (патент № 2354306 от 21 ноября 2007г.).
- Селективная медиастинальная лимфоаденэктомия при наличии макроскопически измененных лимфоузлов средостения выполнялась во всех случаях.
- Применялось длительное дренажное ведение плевральной полости с применением микродренажей (диаметром 3 - 6мм) и региональной химиотерапией и местной анестезией в послеоперационном периоде.

Торакальные операции в обеих группах произведены под комбинированным обезболиванием с искусственной вентиляцией легких при отдельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой и отключением легкого на стороне операции. Анестезия принципиально не отличалась у пациентов обеих групп.

3.3 Техника проведения VATS операций по методике Д.Б. Гиллера при хирургическом лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом.

Все VATS операции больных проведены с использованием видеоторакоскопической стойки «KarlStorz» и торакоскопов диаметром 10 мм и 8 мм фирмы «KarlStorz» с прямой или косой оптикой.

Широко использовался для рассечения тканей и гемостаза аргоноплазменный коагулятор ARCO-3000 производства «Söring» (Германия).

Все резекционные вмешательства выполнялись в положении больного на боку с отведенной рукой на стороне операции. Миниторакотомия выполнялась в IV или V межреберье в аксиллярной зоне без повреждения широчайшей и большой грудной мышцы, Размер межреберного разреза составлял 3-8см. Оптика вводилась чаще всего через миниторакотомию, реже через дополнительный торакопорт.

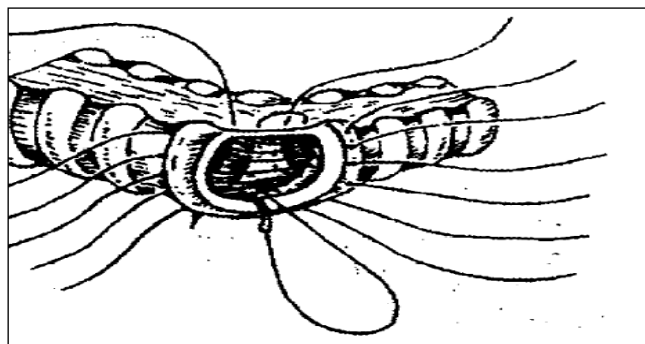
Важным этапом операции была пальпаторная оценка легкого, которую выполняли после полного выделения легкого из сращений и рассечения легочной связки. Для ее осуществления отдельные части легкого по очереди подводили к ране окончатым зажимом и ощупывали двумя пальцами, введенными в миниторакотомию.

Сосуды и сегментарные бронхи удаляемой части легкого лигировались инструментами и пересекались между лигатурами с оставлением на центральной культе не менее 2 лигатур на сосудах. Долевые бронхи ушивались механическим швом с дополнительными атравматическими швами, главный бронх ушивался вручную по бескультевой методике Д.Б.Гиллера .

При обработке главного бронха перибронхиальные артерии перевязывали и пересекали выше или на уровне устья бронха, затем, после наложения 8-образного шва на мембранозную часть производили порционное отсечение культи бронха от хрящевой части бифуркации трахеи по межхрящевому промежутку

между дистальным кольцом трахеи и первым кольцом культи главного бронха. Бифуркационный дефект ушивали в поперечном направлении (Рисунок 5).

Рисунок 5 - Бескультевая обработка главного бронха по Д.Б. Гиллеру



Культи бронха плевризировалась или укрывалась мышечным лоскутом.

Для ушивания легочной паренхимы по линии резекции легкого использовались сшивающие аппараты СУ-80, ENDOGIA.

Примером ВАТС резекции у больного с сахарным диабетом может служить следующее наблюдение.

Пациент Л. 34 лет поступил в хирургическое отделение с диагнозом: Множественные туберкулемы с распадом нижней доли левого легкого. МБТ (+). Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет I тип.

Из анамнеза известно, что туберкулез легких выявлен за 9 месяцев до поступления в х.о. при плановом ФОГ обследовании. Лечился стационарно 9 месяцев по I режиму в стационаре по месту жительства. За время лечения у пациента сформировались множественные туберкулемы нижней доли левого легкого с распадом. ЛУ не была установлена. Учитывая отсутствие положительной рентгендинамики и сохранение деструкции в легком направлен на хирургическое лечение.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Жалобы на редкий кашель.

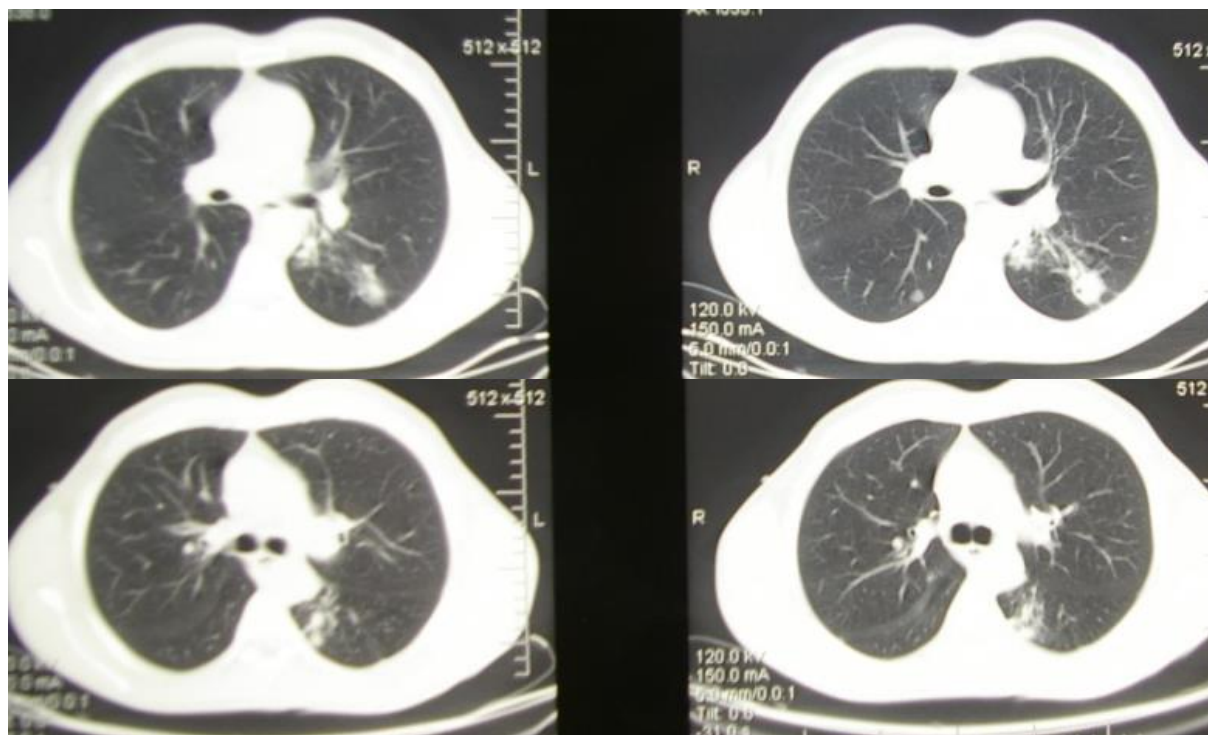
Рентгенологически в С 6 левого легкого определялась туберкулема с распадом до 2,5 см в диаметре с крупными очагами и мелкой туберкулемой без распада в С 10. Справа единичные плотные очаги до 3 мм. (Рисунок 6).

После полного обследования хирургическая комиссия в составе торакальных хирургов, фтизиатров и анестезиологов приняла решение о показаниях к двухэтапному хирургическому лечению : резекции левого легкого с отсроченной торакопластикой учитывая очаговое обсеменение легких.

Первым этапом была выполнена ВАТС резекция S6 и части S10 левого легкого. (Хирург: Гиллер Д.Б. Длительность операции 100 мин. Интраоперационная кровопотеря: 20 мл.).

Из боковой миниторакотомии (5,0 см) в V межреберье легкое выделено из сращений в проекции нижней доли.

Рисунок 6. Компьютерная томография легких больного Л. при поступлении. Множественные туберкулемы и очаги в С6, С10 левого легкого. Единичные очаги в правом легком.

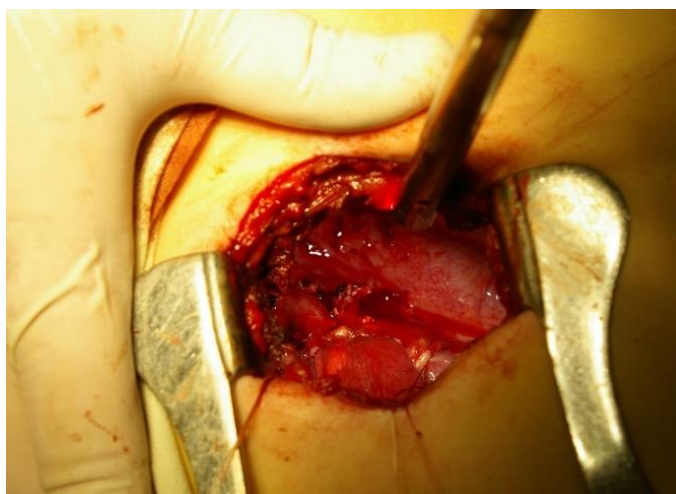


При ревизии в S6 с переходом в S10 пальпировались два флюктуирующих образований 2,5 см и 1,0 см в диаметре с очагами вокруг и резко уплотненным дренирующим бронхом шестого сегмента, вокруг которого определялись плотные, увеличенные до 1,5 см л/узлы.

В остальных отделах левого легкого единичные, плотные очаги. Изолировано лигированы и пересечены артерия, вена и бронх шестого сегмента (Рисунок 7).

Резецирован весь шестой и около половины 10 сегмента одним блоком после прошивания легочной ткани аппаратом СОМИ- 80.

Рисунок 7 - Этап операции больного Л. Культи сосудов и бронха резецированного шестого сегмента.



В удаленном препарате на разрезе определялись две туберкулемы с распадом и очаги (Рисунок 8). Диагноз подтвердило гистологическое исследование.

Рисунок 8 - Макропрепарат части легкого, удаленной у больного Л на разрезе. Туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа.



*В материале из операционного препарата ЛЮМ методом выявлены МБТ ++++. При ПЦР диагностике МБТ устойчивы к **H, R**; чувствительны к OfI. Позже при посеве на жидкие среды выявлена устойчивость к **H, R, S, Et**.*

После получения данных о ЛУ химиотерапия изменена на 4 режим: ПАСК, амикацин, пиразинамид, этамбутол, циклосерин, офлоксацин. Послеоперационный период был неосложненным.

Вторым этапом через 21 день после резекции левого легкого была выполнена ВАТС отсроченная экстраплевральная 3-х реберная торакопластика слева. (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность: 50 мин. Кровопотеря: 30 мл.).

Послеоперационный период был неосложненным. Раны зажили первичным натяжением (Рисунок 9).

Рисунок 9 - Послеоперационные рубцы после двухэтапного хирургического лечения у больного Л.



Через 2 недели после второго этапа лечения при рентгенконтроле пневматизация оперированного легкого была хорошая (Рисунок 10).

Рисунок 10 - Рентгенография грудной клетки больного Л. через 2 недели после отсроченной торакопластики слева

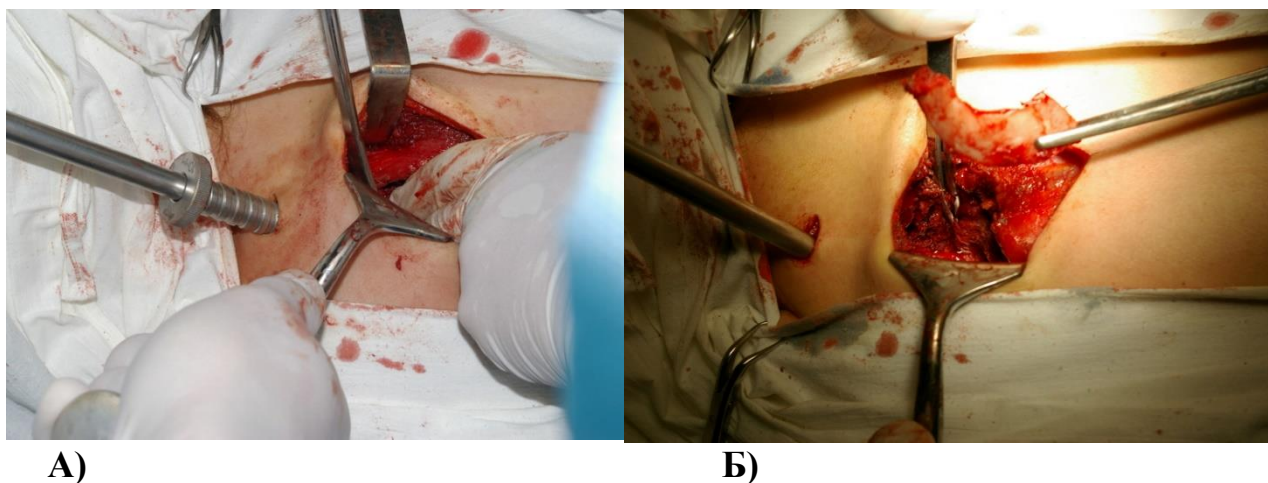


Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства.

При контрольном обследовании через 4 года состояние хорошее. Обострений ТБ не было. Переведен в III группу ГДУ по выздоровлению. Имеет 2 группу инвалидности по сахарному диабету.

ВАТС экстраплевральная лечебная торакопластика по методике Д.Б.Гиллера (патент РФ 2413469) или отсроченная ВАТС экстраплевральная корригирующая торакопластика (патент РФ 2427332) выполнялись в положении больного на животе из паравертебрального разреза 4 – 9 см под контролем видеоторакоскопа введенного через рану, а реже через отдельный порт (Рисунок 11).

Рисунок 11 - Этапы VATS отсроченной экстраплевральной торакопластики:
А) доступ, Б) удаленное 1 ребро.



Примером применения отсроченной торакопластики может служить следующее наблюдение.

Пациент К., 49 лет, поступила в хирургию с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого. МБТ (+). МЛУ (Н, R, S).

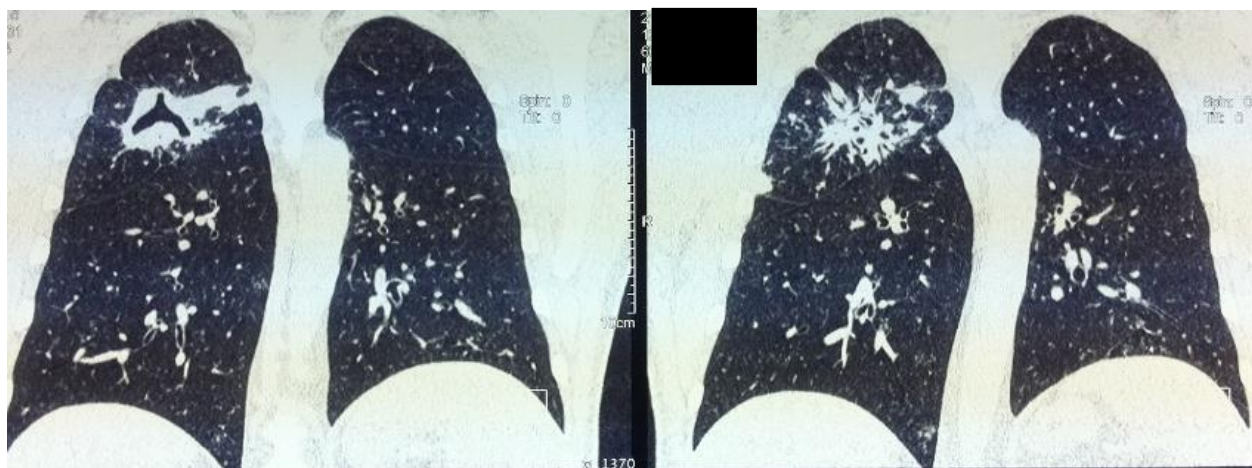
Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет II тип. Хр. бронхит.

Из анамнеза заболевания было известно, что туберкулезом легких, выявленным при плановой ФОГ, болел 1,5 года. Лечился по месту жительства в течение 10 месяцев по I режиму химиотерапии, затем при выявлении МЛУ по 4 режиму химиотерапии с незначительной рентгенологической динамикой. Учитывая сохраняющуюся полость в легком и продолжающееся бактериовыделение направлен на хирургическое лечение.

При поступлении состояние средней тяжести, беспокоит кашель с небольшим количеством слизисто-гноной мокроты, одышка при нагрузке, плохой аппетит, периодически субфебрильная гипертермия.

Рентгенологически при поступлении в верхней доле правого легкого определялась толстостенная каверна до 4,0 см в диаметре с очагами вокруг и левом легком (Рисунок 12).

Рисунок 12 - Компьютерная томография больного К. до операции. В верхней доле определяется толстостенная каверна до 4 см с очагами вокруг и в левом легком



При ФБС выявлен дренажный гнойный эндобронхит справа.

При функциональном обследовании на момент поступления: ЖЕЛ – 85% к должной, ОФВ 1 – 69 % к должной. На ЭКГ патологии не выявлено. В лабораторных показаниях отмечался лейкоцитоз до 9,9; повышение СОЭ-30 мм\ч; глюкоза крови от 7,5 до 9.

После короткой предоперационной подготовки хирургическая комиссия в составе хирургов, фтизиатров, бронхолога и анестезиолога-реаниматолога приняла решение о выполнении двухэтапного хирургического лечения.

Первым этапом была выполнена операция: ВАТС верхняя билобэктомия справа. (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность операции: 125 минут. Интраоперационная кровопотеря: 50 мл.).

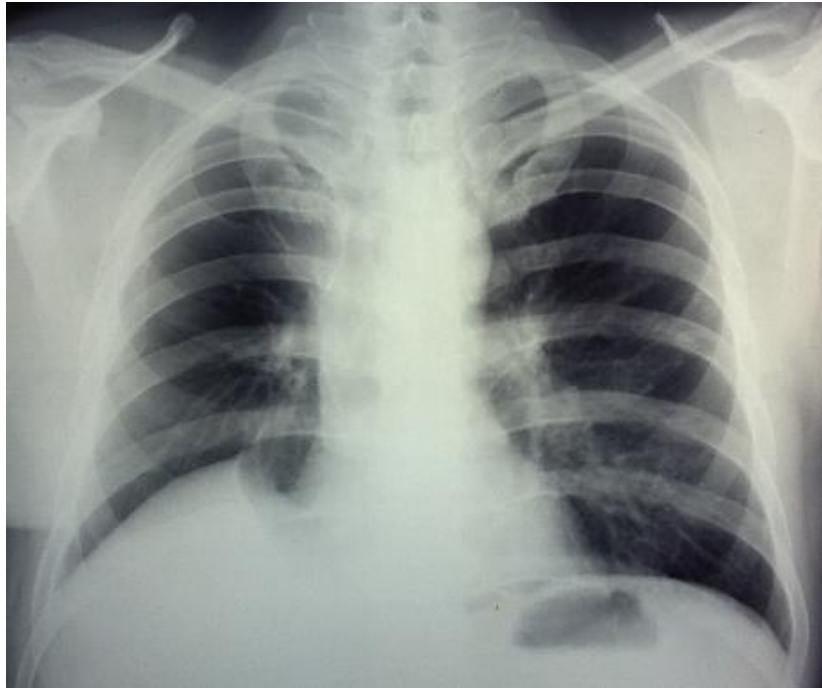
Из боковой миниторакотомии (7,0 см) легкое было выделено из субтотальных плотных сращений. При ревизии в верхней доле определялось флюктуирующее образование до 4,0 см в диаметре с множественными очагами местами сливного характера в верхней и средней доле. Раздельно лигированы артерии 1-3, 2, 4,5 сегментов и верхняя легочная вена. Верхнедолевой и среднедолевой бронхи, а также легочная перемычка между средней и нижней долей прошиты с помощью сшивающих аппаратов. Культы бронхов плевризованы. Плевральная полость дренирована двумя микродренажами диаметром 4 мм.

Гистологически в удаленной части легкого определялся фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе выраженной активности с распадающимися очагами творожистого некроза и туберкулезными бронхоэктазами.

В раннем послеоперационном периоде кроме основной противотуберкулезной терапии по IV режиму применена регионарная химиотерапия и искусственный пневмоперитонеум, с целью предупреждения перерастягивания оставшейся легочной ткани и реактивации ТБ.

После первой операции осложнений не было. При рентгенконтроле через 3 недели отмечалась хорошая пневмотизация расправленного оперированного легкого (Рисунок 13).

Рисунок 13 - Обзорная рентгенография грудной клетки больного К. через 3 недели после первой операции. Оперированное легкое расправлено



Второй этап хирургического лечения выполнен через 22 дня после первой операции: ВАТС отсроченная 4-х реберная торакопластика справа.

(Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность: 50 минут. Интраоперационная кровопотеря: 120 мл.).

В положении больной на животе произведен разрез медиальнее лопатки справа (5,0 см). Мышцы рассечены до ребер. Лопатка отведена латерально крючком. Поднадкостнично резецированы от позвоночника до грудины I, II ребра, до переднеподмышечной линии III ребро и до среднеподмышечной линии IV ребро.

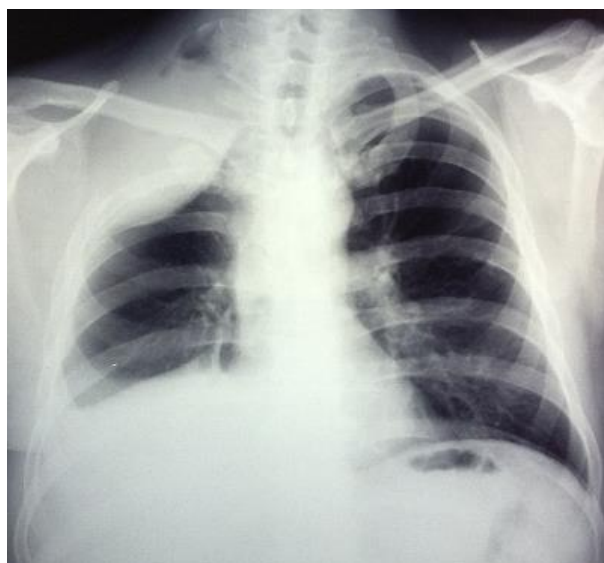
Послеоперационный период был неосложненным. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением (Рисунок 14).

Рисунок 14 - Послеоперационные рубцы больного К. при выписке



Рентгенологически через 2 недели после 2 операции пневматизация оперированного легкого была хорошая, отмечалось значительное уменьшение объема гемиторакса в зоне торакопластики справа (Рис. 15).

Рисунок 15 - Рентгенография грудной клетки больного К. через 2 недели после отсроченной торакопластики справа. Пневматизация оперированного легкого хорошая, значительное уменьшение объема гемиторакса справа



При выписке из терапевтического отделения, где пациент получил курс интенсивной химиотерапии, через 3 месяца после хирургического лечения состояние больного было удовлетворительным. На контрольных функциональных исследованиях: ЖЕЛ – 62% к должной, ОФВ 1 – 54 % к должной; газы крови при выписке pCO_2 - 34, pO_2 - 72.

При контрольном осмотре через 3,5 года после хирургического лечения состояние хорошее. Обострений ТБ не было. Снят с учета по выздоровлению. Трудоспособен.

Коррекция объема плевральной полости у больных 2 группы не применялась только в случаях экономных (в основном субсегментарных) резекций при радикальном характере операции. Примером может служить следующее наблюдение.

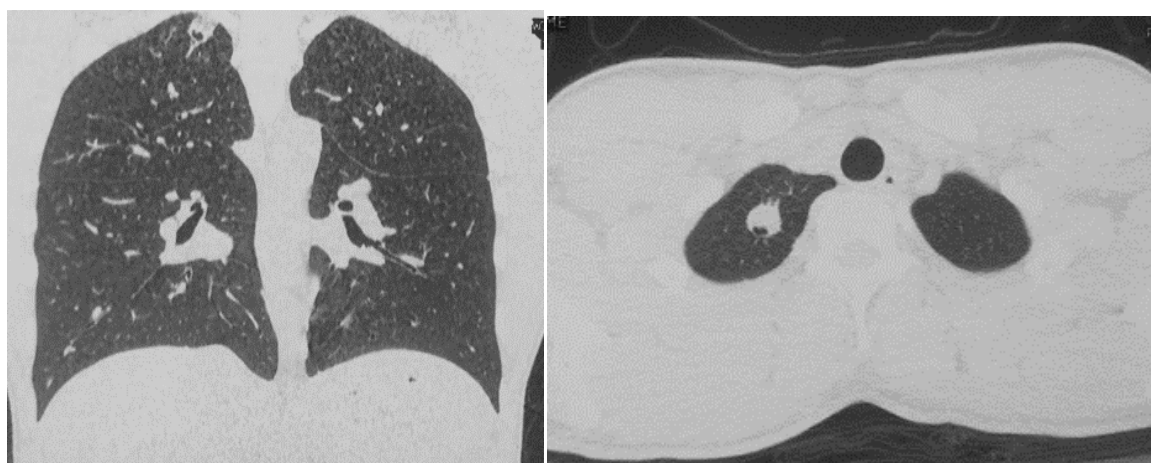
Пациент А. 17 лет поступил в хирургическое отделение с диагнозом: Туберкулема с распадом верхней доли правого легкого. МБТ (-). Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет I типа, тяжелое течение. Диабетическая ретинопатия. Диабетическая полинейропатия.

Из анамнеза известно, что изменения выявлены за 13 месяцев до поступления в хирургию, когда появились боли в грудной клетке справа. В течение месяца получал лечение с диагнозом: Внебольничная правосторонняя пневмония. При отсутствии динамики был консультирован фтизиатром, после чего был госпитализирован в ПТД по месту жительства с диагнозом: Инфильтративный туберкулез правого легкого в ф. распада. Лечение проводилось по I режиму в течение года непрерывно. В мокроте МБТ определялись лишь в начале заболевания и установить ЛУ не удалось. После 12 месяцев лечения сформировалась туберкулема с распадом без тенденции к уменьшению и закрытию полости распада, что послужило основанием направить пациента на хирургическое лечение.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное, беспокоит сухой кашель, слабость.

Рентгенологически в субплевральных отделах в\доли правого легкого определялась туберкулема с распадом до 2,5 см в диаметре (Рисунок 16).

Рисунок 16 - Компьютерная томография больного А. при поступлении. Туберкулема с распадом в в\доле правого легкого.



Функционально на момент поступления отмечались небольшие нарушения вентиляции: ЖЕЛ – 90%, ОФВ1 – 75%. В мокроте МБТ не определялось.

Хирургическая комиссия приняла решение о выполнении экономной резекции в\доли правого легкого.

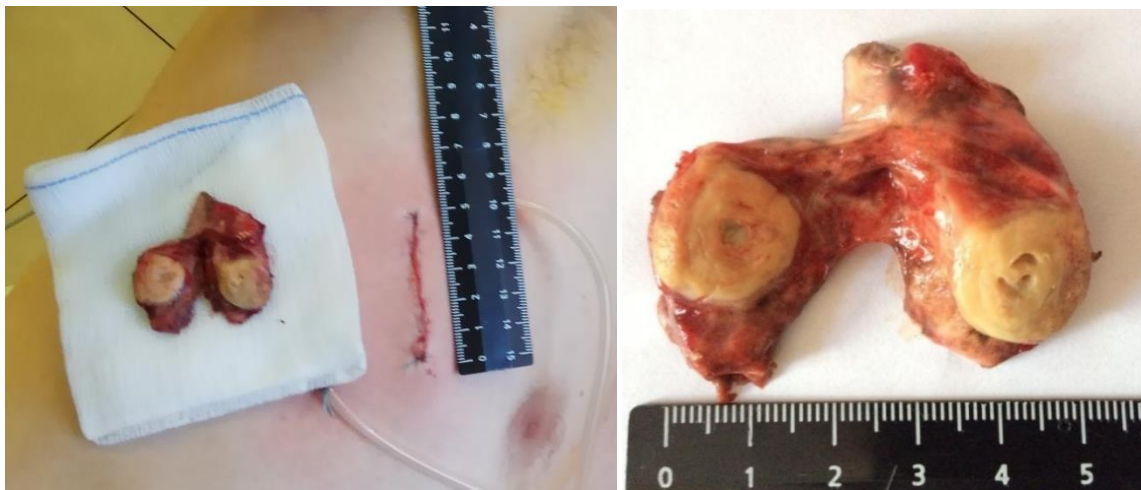
Была выполнена операция: VATS резекция части С1С2 правого легкого. (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность: 30 мин. Интраоперационная кровопотеря: 5 мл.)

Из боковой миниторакотомия в V м\реберье справа (4,0 см). При ревизии субплеврально на границе первого и второго сегментов пальпируется туберкулема до 2,5 см в диаметре без дорожки к корню и очагов вокруг. Выполнена атипичная резекция пораженной части легкого в пределах здоровых тканей с помощью аппарата EndoGia (около трети паренхимы 1 и 2 сегментов).

В оставшихся отделах легкого патологии не было. Плевральная полость дренирована двумя микродренажами в купол и задний синус (Рисунок 17а).

В удаленной части легкого на разрезе определялась туберкулема с распадом (Рисунок 17б). Гистологически туберкулема с кавернизацией в фазе прогрессирования. Анализ операционного материала на МБТ ЛЮМ – КУМ 2+. Методом ПЦР выявлена ЛУ к тубазиду и рифампицину.

Рисунок 17 - Макропрепарат: Часть S1S2 правого легкого. А). локализация доступа и установки микродренажей. Б). в удаленной части легкого больного А. на разрезе- туберкулема с распадом.



Послеоперационный период был гладкий. После получения данных о наличии МЛУ назначена химиотерапия по 4 режиму.

Рентгенологически через две недели оперированное легкое было полностью расправлено, пневматизация хорошая (Рисунок 18).

Рисунок 18 - Рентгенография грудной клетки больного А. через две недели после VATC резекции правого легкого



Показатели функции внешнего дыхания через 3 недели после операции приблизились к дооперационным значениям: ЖЕЛ – 85%, ОФВ1 – 70%. Газы крови: pO_2 – 68, pCO_2 – 42. Был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства.

При контрольном осмотре через 2 года состояние хорошее. Обострений ТБ не было. Лечение завершено, и больной наблюдается по 3 группе учета с клиническим выздоровлением. Работает.

Средняя продолжительность операции у пациентов 1 группы составила 161, 2 минуты (от 40 до 390 минут) и была меньше у больных 2 группы- 111,3 минуты (от 25 до 355 минут).

Средняя интраоперационная кровопотеря в 1 группе при выполнении пневмонэктомии составила 443,2 мл., резекции легкого 126,5 мл., торакопластики 211,5 мл.

У больных 2 группы за счет более частого использования малотравматичных VATC доступов кровопотеря была существенно меньше. Так средняя интраоперационная кровопотеря во время пневмонэктомии составила 331,4 мл., резекции легкого 81,2 мл., торакопластики 160,7 мл., трансстеральной окклюзии главного бронха 316,7 мл.

Средняя кровопотеря во время VATC пневмонэктомии у больных 2 группы составила 125 мл., а во время пневмонэктомии из стандартного доступа- 380 мл.

Гемотрансфузии во время операции потребовались у 3 пациентов первой группы и ни у одного во второй.

Интраоперационные осложнения возникли у 5 (6,4%) больных первой группы и 11 (9,05) второй группы, причем тяжелых осложнений (повреждений сосудов и кровотечений) связанных с дефектами хирургической техники в обеих группах не наблюдалось (таблица 18).

Таблица 18 - Частота интраоперационных осложнений у больных I, II групп

Характер осложнений	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
Ранения плевры при экстраплевральной торакопластике	1	6	7

Продолжение таблицы 18

Ранение плевры при трансстернальной окклюзии главного бронха	-	1	1
Вскрытие каверны или эмпиемы	3	2	4
Дефектное прошивание легочной ткани аппаратом с кровотечением	-	1	1
Разрыв левого главного бронха перераздутой манжеткой интубационной трубки	1	-	1
Асфиксия с остановкой сердца и последующей мозговой комой за счет дефекта вентиляции легких	-	1	1
Число больных имевших осложнения	5 (6,4%)	11 (9,0%)	16 (8,0%)

РЕЗЮМЕ:

У больных обеих групп преобладали большие по объему операции (трансстернальные окклюзии главного бронха, пневмонэктомии, плевропневмонэктомии, лобэктомии в сочетании с сегментарными резециями и торакопластики), которые составили 67,0% вмешательств в первой и 67,5% во второй группе.

Благодаря гораздо более частому использованию VATC доступов у пациентов 2 группы (77,2% против 19,8%) удалось снизить травматичность хирургического лечения, что на операционном этапе отразилось в достоверном

снижении интраоперационной кровопотери. При этом средняя продолжительность операций у пациентов второй группы была ниже, чем в первой группе (111,3 минуты в 2 группе и 161,2 минуты в 1).

Важным отличием второй группы было значительно более частое использование корригирующих объем гемиторакса торакопластик после обширных резекций легких и пневмонэктомий, примененных в 64,1% случаев во 2 и только в 12,1% в 1 группе.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

4.1 Цели и задачи предоперационного и послеоперационного периода у больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.

Пациенты с сахарным диабетом ввиду хронической гипергликемии склонны к осложненному течению периоперационного, и особенно постоперационного периода. У таких пациентов может тяжелее проходить заживление операционной раны, выше риск развития почечной недостаточности, высокие риски инфекционных осложнений. Также ввиду более частой распространенности ишемической болезни сердца, дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом, чем в среднем в популяции, они имеют более высокий риск острых сердечно-сосудистых событий.

Хирургическое вмешательство и анестезиологическое пособие являются провокаторами нейроэндокринного стресса, в результате чего повышается концентрация контррегуляторных катаболических гормонов (эпинефрин, глюкагон, кортизол, гормон роста), имеющих обратный инсулину эффект, что приводит к развитию или усугублению гипергликемии. Сила такой контринсулиновой реакции зависит от масштабов оперативного вмешательства, наличия или отсутствия осложнений (сепсиса, гипотензии, гиповолемии, ацидоза), а также от индивидуальных особенностей организма.

Пациенты, не страдающие диабетом, могут поддерживать нормогликемию, секретировав инсулин; пациенты с диабетом не могут компенсироваться таким образом, что приводит к гипергликемии. На этом фоне у пациентов с сахарным диабетом 1 типа возрастает риск развития диабетического кетоацидоза, с

сахарным диабетом 2 типа - гиперосмолярного гипергликемического состояния, а при отсутствии должного контроля гликемии и - диабетический кетоацидоз. Также пациенты с диабетом склонны к развитию таких осложнений, как застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия, атония желудка и кишечника, атония мочевого пузыря (при наличии автономной нейропатии), гипогликемия (при недостаточном контроле гликемии и неадекватной сахароснижающей терапии).

Таким образом, важнейшей задачей предоперационного и послеоперационного периода является коррекция сахарного диабета у больных туберкулезом.

Соответственно, главными целями предоперационного периода становятся: стабилизация специфического процесса и достижение компенсации сахарного диабета.

4.2 Ведение больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом на протяжении периоперационного периода.

С целью минимизации вероятных рисков в отношении таких пациентов необходим тщательный сбор анамнеза, проведение обследований и качественный контроль гликемии на протяжении всего периоперационного периода. При подготовке к плановой операции должны оцениваться также наличие или отсутствие кетонурии, гликированный гемоглобин, должен проводиться регулярный контроль артериального давления, диуреза, показатели кислотно-щелочного равновесия, уровни электролитов; проводится оценка состояния сердечно - сосудистой системы (и оценка сердечно - сосудистого риска), почек и мочевыводящих путей, желудочно - кишечного тракта; необходима консультация офтальмолога (с проведением офтальмоскопии с расширением зрачка), коагулограмма.

С целью снижения рисков при эндотрахеальной интубации необходима оценка подвижности шейного отдела позвоночника и состояния щитовидной железы (так как сахарный диабет в 15% случаев может сочетаться с такими аутоиммунными патологиями как тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса, что также может спровоцировать осложнения при интубации).

У большинства пациентов значения глюкозы плазмы в периоперационном периоде должны поддерживаться в диапазоне 7,8-10 ммоль/л. У отдельных пациентов может быть определен более низкий целевой диапазон (6,1-7,8 ммоль/л), если его удастся достичь без увеличения частоты гипогликемий. Уровень глюкозы плазмы ниже 6,1 ммоль/л не рекомендуется. Также следует избегать гипогликемий и превышения уровня 12 ммоль/л. Для достижения целевых значений необходим анализ дневника питания в совокупности с гликемическим профилем, настрой пациента на приверженность к контролю гликемии, соблюдению диеты и подсчету хлебных единиц. Важна регулярная коррекция доз инсулинотерапии с учетом потребляемых углеводов, уровня физической активности, состояния пациента. Целевые значения гликированного гемоглобина должны быть также достигнуты.

4.3 Пред – и послеоперационное ведение исследуемой группы больных.

На момент поступления в хирургическое отделение у большинства больных обеих групп длительность страдания диабетом превышала 5 лет (таблица 19).

Таблица 19 - Длительность заболевания сахарным диабетом на момент операции у пациентов 1 и 2 групп

	Длительность болезни сахарным диабетом		
	До года	1-5 лет	Более 5 лет
1 группа	11 (14,1%)	26 (33,3%)	41 (52,6%)
2 группа	19 (15,6%)	27 (22,1%)	76 (62,3%)
Итого	30 (15,0%)	53 (26,5%)	117 (58,5%)

У 46 (59%) больных 1 группы сахарный диабет был 1 типа и у 32 (41%) второго типа. Тяжелое течение диабета отмечалось у 24 (30,8%) оперированных 1 группы и относилось в подавляюще большинстве к 1 типу диабета.

Диабет средней тяжести имели 51 (65,4%) больной и легкой степени только у 3 (3,8%) оперированных 1 группы. Диабетические осложнения (полинейропатия, ангиопатия, нефропатия, ретинопатия) встречались у 42 (53,8%) больных 1 группы. Во 2 группе диабет 1 типа имели 70 (57,4%) пациентов и 2 типа 52 (42,6%). Тяжелое течение диабета отмечено у 41 (33,6%) больного, средней тяжести у 70 (57,4%) и легкой степени у 11 (9,0%). Диабетические осложнения имели 74 (60,7%) оперированных 2 группы.

В результате предоперационной терапии удалось добиться компенсации сахарного диабета у 66 (84,6%) пациентов первой и 105 (86,1%) второй группы (таблица 20).

Таблица 20 - Степень стабилизации сахарного диабета на момент операции у пациентов 1 и 2 групп

Группы	1 группа n = 78			2 группа n = 122			Всего n = 200		
	компенсация	субкомпенсация	декомпенсация	компенсация	субкомпенсация	декомпенсация	компенсация	субкомпенсация	декомпенсация
Сах. диабет 1 типа	37	8	1	54	13	3	91	21	4
Сах. диабет 2 типа	29	3	-	51	1	-	80	4	-
Итого	66 (84,6%)	11 (14,1%)	1 (1,3%)	105 (86,1%)	14 (11,5%)	3 (2,5%)	171 (85,5%)	25 (12,5%)	4 (2,0%)

Пациентам с сахарным диабетом, получающим медикаментозную сахароснижающую терапию, оперативное вмешательство проводилось утром (в первую очередь). Вечером накануне операции при исходно хорошей компенсации в том случае, если пациент до операции получал болюсно-базисную схему инсулинотерапии, пациенту вводилась его обычная доза инсулина продленного действия (пациенты не ужинали).

Если пациент получал только инсулин продленного действия (в своей регулярной схеме), то вечером накануне операции ему вводился его инсулин в дозе, на 20-50% меньше обычной.

Если пациент получал препараты сульфонилмочевины или глиниды, доза препарата снижалась вдвое, либо отменялась, учитывая высокие риски гипогликемии на фоне приема секретогогов. Если же пациента вели на других сахароснижающих препаратах, производилась их отмена (предпочтительно не менее, чем за 24 часа до операции), с временным переходом на инсулинотерапию (инсулины продленного действия) при необходимости.

После операции пациентам, получающим пероральные сахароснижающие препараты, проводилась внутривенная инфузия 5% раствором глюкозы до первого приема пищи, ежечасно глюкометром определялся уровень глюкозы плазмы, прием препаратов возобновляли перед первым приемом пищи.

Пациентам, получающим инсулинотерапию на регулярной основе, до и во время операции проводилась инфузия 5-10% раствором глюкозы с ежечасным контролем уровня глюкозы плазмы, а также непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) через инфузомат с применением раствора инсулина короткого действия. Начальная скорость инфузии инсулина составляла 0,5-1 ед/час для пациентов, находящихся в целевом диапазоне глюкозы плазмы, и до 3 ед/час для пациентов, не достигших целевого диапазона. Более низкая скорость НВИИ (менее 0,5 ед/час) предпочтительна для пациентов с дефицитом массы тела, почечной и печеночной недостаточностью. Более высокую скорость определяло наличие сверхвысокой гипергликемии и/или инсулинорезистентности. Инфузия

глюкозы проводилась через другую инфузионную систему для того, чтобы было возможно проводить отдельную коррекцию скорости введения растворов. При уровне глюкозы плазмы выше 14 ммоль/л, раствор глюкозы, согласно рекомендациям, не вводится. При развитии гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л) НВИИ останавливается, вводится 40% раствор глюкозы — 30-60 мл при необходимости каждые 20 минут, по достижении уровня глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л НВИИ возобновляется с меньшей скоростью. В послеоперационном периоде НВИИ прекращали через 1-2 часа после первой подкожной инъекции инсулина короткого действия, либо через 2-3 часа после первой инъекции продленного инсулина. При нормальном уровне калия на каждый литр 5% раствора глюкозы добавляют 20 мл 4% раствора хлорида калия.

В послеоперационном периоде характерно было раннее восстановление регулярного питания, включая промежуточные перекусы, что важно для пациентов с сахарным диабетом. Обратный перевод пациентов на пероральные сахароснижающие препараты (при временной инсулинотерапии) до выписки возможен при полной уверенности в отсутствии гнойно-воспалительных осложнений и нормальном заживлении раны.

Химиотерапия в дооперационном и послеоперационном периоде проводилась в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.03.2003. N 109 и приказом Минздрава РФ от 29.12.2014. N 951.

В послеоперационном периоде проводилась коррекция химиотерапии с учетом данных, полученных при выполнении теста на лекарственную устойчивость из операционного материала, который позволил скорректировать химиотерапию у 8 больных 1 и 19 второй групп.

На применяемый режим влияло в ряде случаев отсутствие препаратов 3 ряда (линезолида и бедаквилина).

Всего в послеоперационном периоде химиотерапию в соответствии с рекомендациями по 1 режиму получали только 19,2% пациентов первой и 13,9% второй группы (таблица 21).

Таблица 21 - Режимы химиотерапии у больных I, II групп

Режимы химиотерапии	I группа n=78	II группа n= 122	Всего n= 200
I режим	15 (19,2%)	17 (13,9%)	32 (16,0%)
2 режим	-	3 (2,5%)	3 (1,5%)
4 режим	33 (42,3%)	34 (27,9%)	67 (33,5%)
5 режим	9 (11,5%)	24 (19,7%)	33 (16,5%)
Индивидуальный режим	21 (26,9%)	44 (36,0%)	65 (32,5%)

Значительная доля больных получала лечение по индивидуальному режиму химиотерапии (26,9% в первой и 36% во второй группе), что было связано с большой частотой непереносимости противотуберкулезных препаратов больными сахарным диабетом (таблица 22).

Всего непереносимость ПТП выявлена у 17 (21,8%) пациентов первой и 47 (38,5%) второй группы.

Наиболее часто больные диабетом не переносили этамбутол, и ототоксические препараты.

Лекарственные осложнения при проведении послеоперационной химиотерапии отмечены у 25 (32,1%) пациентов первой и 82 (67,2%) второй группы (таблица 23).

Таблица 22 - Непереносимость противотуберкулёзных препаратов у больных I, II групп

ПТП	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
H	3	4	7
R	3	6	9
S	3	11	14
E	5	31	36 (18,0%)
K	4	11	15
A	3	11	14
Z	4	10	14
Pt	3	4	7
Fg	1	3	4
Pas	2	4	6
Cap	3	13	16
Cs	2	1	3
Linezolid	1	-	1
Число больных с непереносимостью	17 (21,8%)	47 (38,5%)	64 (32,0%)

Таблица 23 - Виды лекарственных осложнений у больных I, II групп

Виды лекарственных осложнений	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
кожно-аллергические	9 (11,5%)	15 (12,3%)	24 (12,0%)
гепатотоксические	17 (21,8%)	70 (57,4%)	87 (43,5%)
поражение ЖКТ	2 (2,6%)	-	2 (1,0%)
поражение почек	-	2 (1,6%)	2 (1,0%)
ототоксические реакции	5 (6,4%)	15 (12,3%)	20 (10,0%)
нарушение зрения	8 (10,3%)	20 (16,4%)	28 (14,0%)
Всего больных имевших осложнения	25 (32,1%)	82 (67,2%)	107 (53,5%)

Наиболее частыми в обеих группах были гепатотоксические реакции и нарушение зрения.

4.4. Особенности послеоперационного ведения больных во второй группе.

Важное значение в послеоперационном периоде приобретает ранее расправление легкого и профилактика специфических и неспецифических легочноплевральных осложнений, в которой ведение плевральной полости имеет важнейшее значение.

У пациентов 2 группы для дренирования плевральной полости применялись только хлорвиниловые термопластичные микродренажи диаметром от 3 до 6 мм, длительное нахождение которых в полости не вызывает такой выраженной болевой импульсации, как общепринятые во всем мире толстые резиновые дренажи.

Через микродренажи в послеоперационном периоде возможна длительная регионарная химиотерапия противотуберкулезными препаратами для которой выбирались препараты с учетом ЛУ, преимущественно широкого неспецифического спектра действия (амикацин, канамицин, каприомицин, линезолид, рифампицин в смеси с димексидом).

В 1-2е сутки после операции дренирование плевральной полости при резекциях легких и первые 12 часов после пневмон - плевропневмонэктомий проводили по Бюллау. В последующем при расправлении легкого дренажи переводились на герметичные заглушки.

После пневмонэктомии ежедневно из плевральной полости эвакуировались излишки экссудата с его периодическим лабораторным и бактериологическим контролем с последующим введением антибиотиков и химиопрепаратов. Дренаж удаляли из плевральной полости при стойком серозном характере экссудата на 21 день после операции.

После резекций легких микродренажи также использовали для ежедневной эвакуации экссудата при его наличии и введения химиопрепаратов до 7-10 дня после операции, после чего микродренажи удалялись.

Такое ведение плевральной полости у наших больных позволило полностью избежать общепринятого после раннего удаления дренажей пункционного ведения плевральной полости, опасного ятрогенными повреждениями легочной ткани.

Важным моментом послеоперационного ведения является обезболивание, которое в 2 группе оперированных, имело отличия от общепринятого сегодня в торакальной хирургии. У всех больных длительно стоящие в плевральной полости

микродренажи мы использовали и для местной анестезии (наропин, лидокаин), которая сочеталась с инъекциями ненаркотических анальгетиков. В подавляющем большинстве случаев эта методика позволила избежать в послеоперационном периоде назначения наркотических препаратов, угнетающих кашель и дыхание, и способствовала ранней активизации пациентов.

РЕЗЮМЕ:

Важнейшей задачей предоперационного и послеоперационного периода была коррекция сахарного диабета у больных туберкулезом, но, несмотря на проводимую терапию добиться компенсации диабета удалось только у 84,6% больных первой и 86,1% пациентов второй группы.

Из-за высокой частоты непереносимости ПТП (21,8% в первой и 38,5% во второй группе) и высокой частоты лекарственных осложнений (32,1% и 67,2% соответственно) у больных сахарным диабетом в значительной части случаев (26,9% и 36,0% соответственно) не удалось применить стандартные режимы химиотерапии.

Оригинальная методика длительной регионарной химиотерапии и местного обезболивания с применением микродренирования плевральной полости у больных 2 группы способствовала ранней активизации больных и профилактике легочно-плевральных осложнений.

ГЛАВА 5

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

5.1 Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в исследуемых группах.

После 31 операции у 27 (13,5%) больных обеих групп развилось 33 хирургических и тяжелых анестезиологических осложнения.

Наиболее частыми осложнениями у больных диабетом были раневые (10 случаев в обеих группах), эмпиема с бронхиальным свищем (5 случаев) и интраплевральные кровотечения (5 случаев). Реже развились эмпиема без свища (3 случая) и остаточная плевральная полость (3 случая). Остальные осложнения носили единичный характер.

При сравнении частоты развития послеоперационных осложнений в двух группах пациентов отмечена в 3,7 раз большая их частота в первой группе (24,4% и 6,6%), причем снижение частоты осложнений во второй группе произошло за счет уменьшения в первую очередь раневых и бронхоплевральных осложнений. Так раневые осложнения отмечены у 8 (10,3%) оперированных первой группы и только у 2 (1,6%) второй группы.

Это более чем 6 кратное различие мы объясняем преимущественным использованием малотравматичных доступов у пациентов 2 группы.

Бронхоплевральные осложнения (эмпиема, остаточная полость, замедленное расправление легкого и интраплевральное кровотечение) развилось у 12 (15,4%) больных первой и 6 (4,9%) второй групп.

Более редкое (в 3,1 раза) развитие бронхоплевральных осложнений у пациентов 2 группы было связано в первую очередь с измененной методикой ведения плевральной полости (таблица 24) (Рис.19).

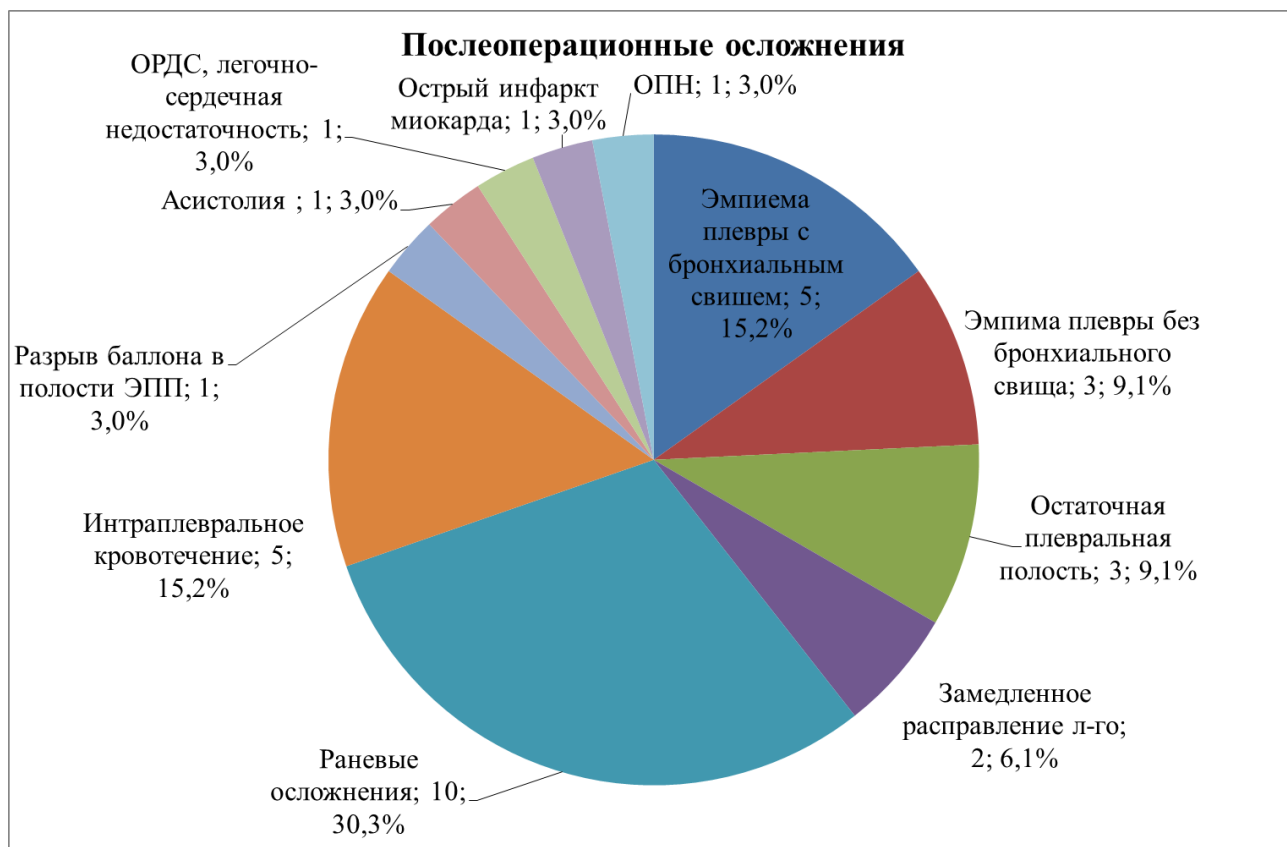
Фатальным нехирургическим осложнением у 1 больного первой группы был инфаркт миокарда.

Таблица 24 - Характер послеоперационных осложнений у больных 1 и 2 групп

Характер осложнений	I группа n=78	II группа n=122	Всего n=200
Эмпиема плевры с бронхиальным свищем	4	1	5
Эмпиема плевры без бронхиального свища	2	1	3
Остаточная плевральная полость	1	2	3
Замедленное расправление л-го	2	-	2
Раневые осложнения	8	2	10
Интраплевральное кровотечение	3	2	5
Разрыв баллона в полости ЭПП	1	-	1
Асистолия	-	1	1
ОРДС, легочно-сердечная недостаточность	1	-	1
Острый инфаркт миокарда	1	-	1
ОПН	1	-	1
Всего осложнений	24 после 22 операций	9 после 9 операций	33 после 31 операции
Число больных имевших п\о осложнения	19 (24,4%)	8 (6,6%)	27 (13,5%)

В I группе осложнения были у 19 пациентов (24,4%, 95% ДИ: 16,4% - 34,0%), во II группе осложнения были у 8 пациентов (6,6%, 95% ДИ: 3,4% - 11,5%). Различия достоверны с $p=0,0004$.

Рисунок 19 - Распределение по видам послеоперационных осложнений



5.2 Непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от степени радикальности хирургических операций.

После 303 операций в обеих группах умерли в стационаре 2 пациента (30-дневная летальность составила 0,66%), в том числе 1 (0,9%) больной после 106 операций выполненных в первой группе и 1 (0,5%) после 197 операций выполненных во второй группе.

Полный эффект после хирургического лечения на госпитальном этапе был достигнут у 75 (96,2%) оперированных первой и 114 (93,4%) второй групп, улучшение с прекращением бактериовыделения, но сохранением в легких

деструктивных изменений отмечалось у 5 пациентов второй группы и сохранение распада и бактериовыделения у 2 больных первой и 2 второй групп (таблица 25). Следует отметить, что все случаи недостаточной эффективности и смерти во 2 группе относились к категории больных перенесших паллиативные операции, тогда как в первой группе смерть произошла после условно-радикального вмешательства.

Таблица 25 - Исход стационарного лечения больных I, II групп

Результат	I группа n= 78	II группа n= 122	Всего n= 200
CV-BK- Значительное улучшение	75 (96,2%)	114 (93,4%)	189 (94,5%)
CV-BK+ Улучшение	-	-	-
CV+BK- Улучшение	-	5	5 (2,5%)
CV+BK+ Без перемен	2 (2,6%)	2 (1,6%)	4 (2,0%)
Смерть стационаре	1 (1,3%)	1 (0,8%)	2 (1%)

Госпитальная летальность во второй группе больных была в 1,6 раз меньше, чем в первой группе (0,8% и 1,3% соответственно).

Мы изучили отдаленные результаты в сроки более года у 40% оперированных первой группы и 91,2% выписанных второй группы для определения частоты реактивации ТБ и смертности от него в отдаленный период (таблица 28).

Непосредственные и отдаленные результаты в обеих группах сравнили в зависимости от степени радикальности хирургического лечения (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты хирургического лечения больных 1 и 2 групп в зависимости от степени радикальности операций

Степень радикальности хирургического лечения		Число б-х	п/о осложнения	П/о летальность	Непосредственная эффективность (КВ-, БК-)	Б-ых прослежено более года	Б-х с реактивацией ТБС	Умерли от ТБС в отд. период	Умерли не от ТБС в отд. период	Отдаленный эффект
1а группа	Радикальные	30	3	-	30 (100%)	10	-	-	-	10 (100%)
	Условно-радикальные	46	14	1	45 (97,8%)	20	3	-	-	19
	Паллиативные	2	1	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	78	18 (23,1%)	1 (1,3%)	75 (96,2%)	30	3 (10%)	-	-	29 (96,6%)
2 группа	Радикальные	61	1	-	61 (100%)	54	-	-	-	54 (100%)
	Условно-радикальные	53	5	-	53 (100%)	51	3	1	3	50 (98%)
	Паллиативные	8	2	1	-	6	2	1	3	2 (33,3%)
	Всего	122	8 (6,6%)	1 (0,8%)	114 (93,4%)	111	5 (4,5%)	2 (1,8%)	6	106 (95,5%)

При статистическом анализе доказано, что во второй группе достоверно реже встречались послеоперационные осложнения. По другим исходам достоверных различий между двумя группами не получено (Таблица 27).

Таблица 27 - Сравнение частот исходов в первой и второй группах

События	I группа			II группа			Достоверность различия частот
	%	95% ДИ		%	95% ДИ		
		от	до		от	до	p
П/о осложнения	23,08%	15,35%	32,59%	6,56%	3,43%	11,46%	0,001
П/о летальность	1,28%	0,31%	4,62%	0,82%	0,20%	2,98%	0,629
Непосредственная эффективность (КВ-, БК-)	96,15%	91,04%	98,59%	93,44%	88,54%	96,57%	0,315
Б-х с реактивацией ТБС	10,00%	3,76%	22,07%	4,50%	2,01%	8,97%	0,227
Умерли от ТБС в отд.	0,00%	0,08%	11,57%	1,80%	0,56%	4,92%	0,619
Умерли не от ТБС в отд. период	0,00%	0,08%	11,57%	5,41%	2,57%	10,20%	0,231
Отдаленный эффект	96,67%	88,43%	99,18%	95,50%	91,03%	97,99%	0,623

Из-за малочисленности групп при статистическом анализе частоты послеоперационных осложнений в зависимости от степени радикальности хирургического лечения (таблица 28) достоверные различия получены только в подгруппе условно-радикальных операций.

Таблица 28 - Частоты наличия п/о осложнений в зависимости от группы по типам операций

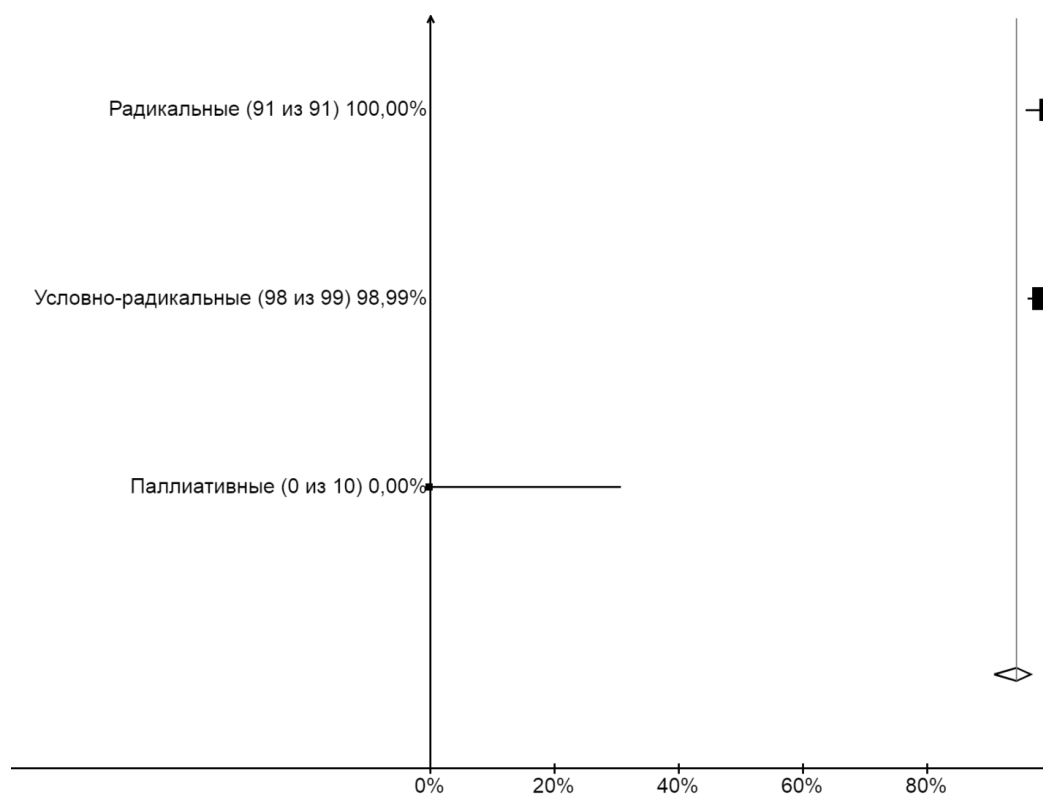
	I группа	II группа	p
Радикальные	10,00%	1,64%	0,103
Условно-радикальные	30,43%	9,43%	0,008
Паллиативные	50,00%	25,00%	0,533

Вместе с тем отмечено достоверное различие непосредственной эффективности хирургического лечения от степени его радикальности (Таблица 29) (Рисунок 20).

Таблица 29 - Сравнение непосредственной эффективности в зависимости от типа операций

Тип операции	Частота	Тип операции	Частота	p
Радикальные	1,00%	Условно-радикальные	98,99%	0,521
Радикальные	1,00%	Паллиативные	0,00%	<0,001
Условно-радикальные	98,99%	Паллиативные	0,00%	<0,001

Рисунок 20 - Частота непосредственной эффективности в зависимости от вида операции



Достоверными были и отличия в частоте реактивации ТБ в зависимости от степени радикальности хирургического лечения (таблица 30, Рис.21) и эффективности в отдаленный период (таблица 31, Рис.22).

Таблица 30 - Сравнение частоты реактивации ТБ в зависимости от типа операций

Тип операции	Частота осложнений	Тип операции	Частота осложнений	p
Радикальные	0,00%	Условно-радикальные	8,45%	0,019

Продолжение таблицы 30

Радикальные	0,00%	Паллиативные	33,33%	0,006
Условно-радикальные	8,45%	Паллиативные	33,33%	0,115

Рисунок 21 - Частота реактивации ТБ в зависимости от вида операции

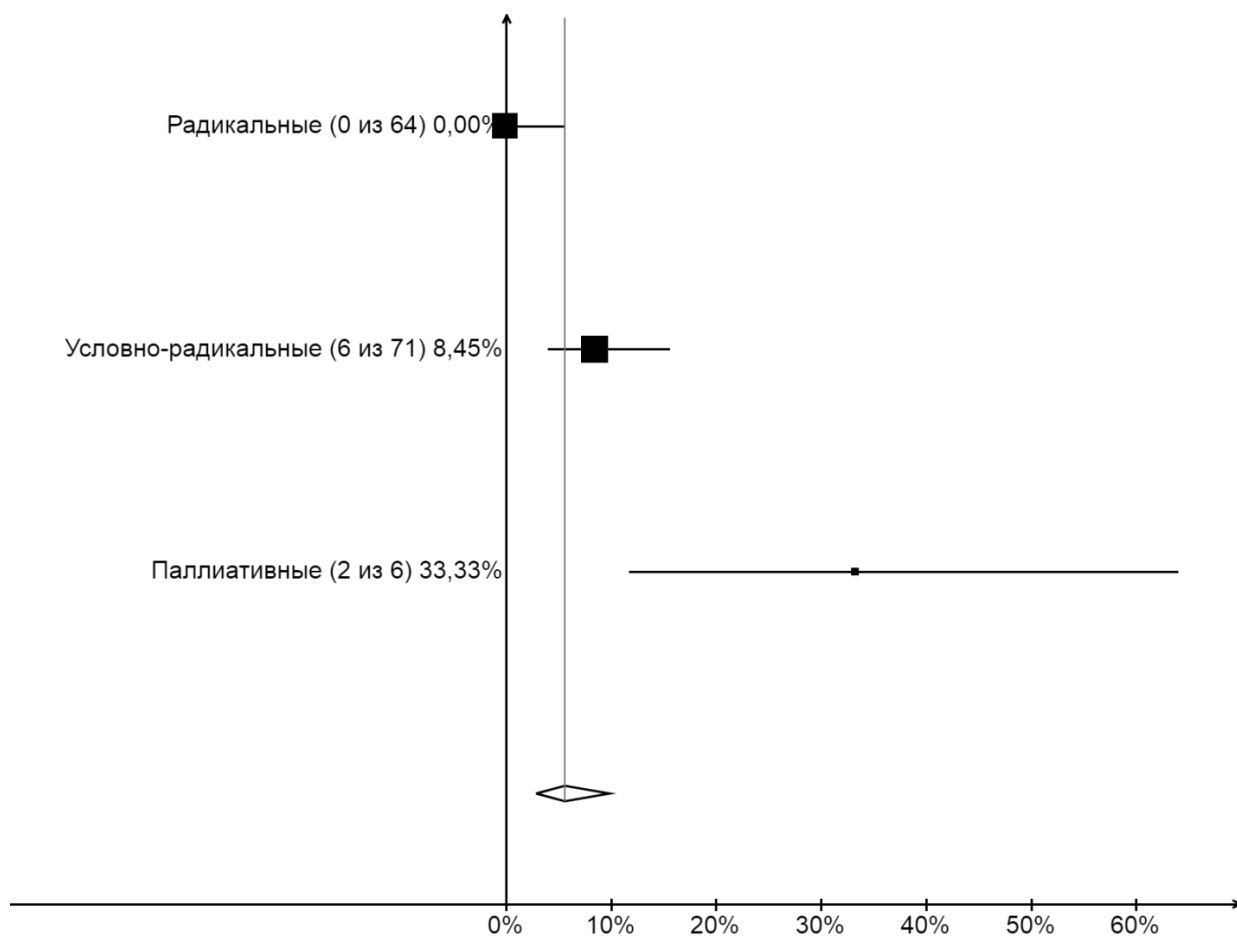
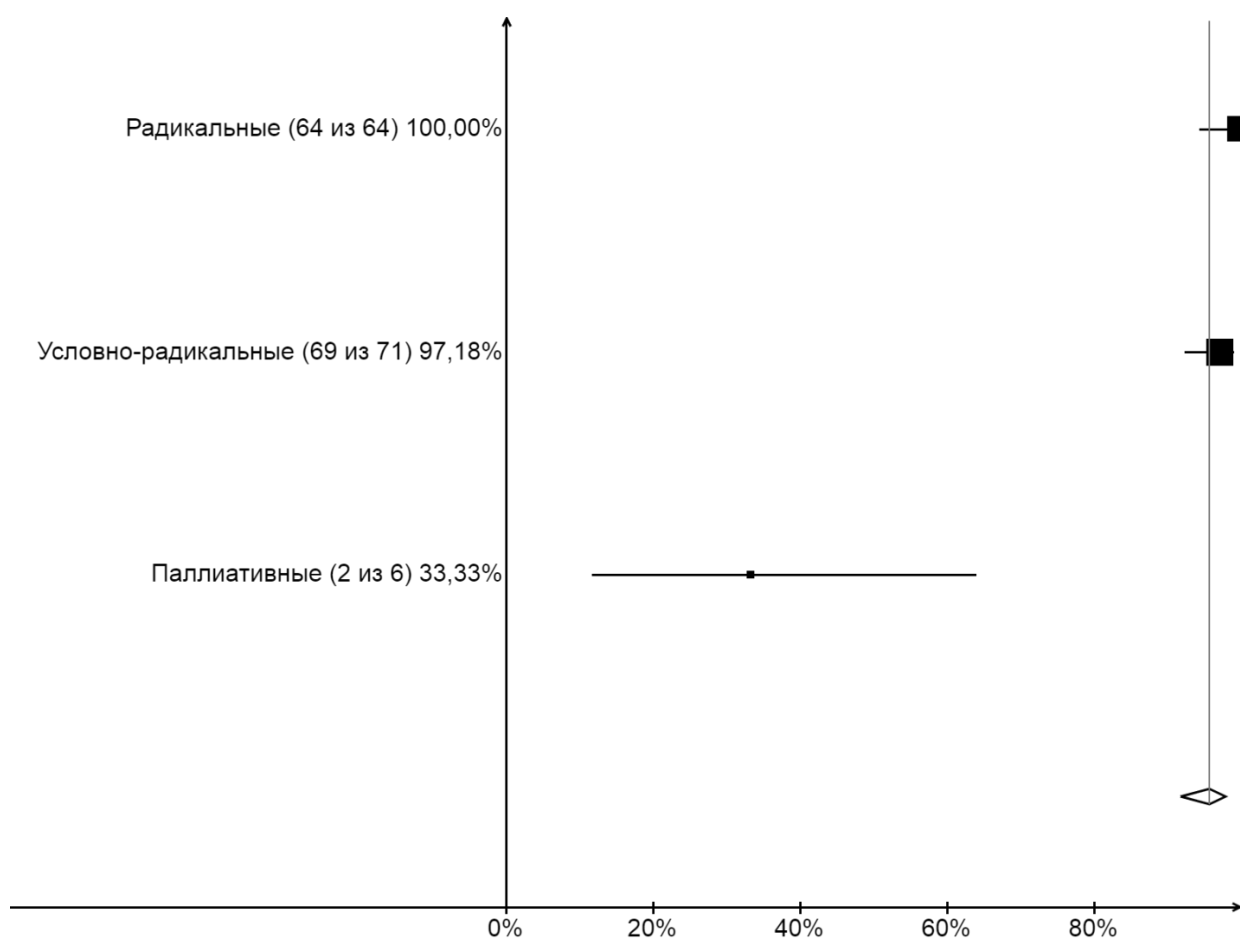


Таблица 31 - Сравнение эффективности в отдаленный период в зависимости от типа операций

Тип операции	Частота	Тип операции	Частота	p
Радикальные	100,00%	Условно-радикальные	97,18%	0,275
Радикальные	100,00%	Паллиативные	33,33%	<0,001
Условно-радикальные	97,18%	Паллиативные	33,33%	<0,001

Рисунок 22 - Эффективность в отдаленный период в зависимости от вида операции



Непосредственная эффективность хирургического лечения и эффективность в отдаленный период у радикально оперированных пациентов обеих групп составила 100%.

Среди условно-радикально оперированных первой группы непосредственная эффективность отмечена также в 98,7% случаев, реактивация ТБ отмечена у 3 (15%) из 20 прослеженных, а эффективность в отдаленный период, с учетом излеченных терапевтически или хирургически рецидивов ТБ, была в 19 (95%) случаях.

Среди условно-радикально оперированных второй группы непосредственная эффективность отмечена у всех, реактивация ТБ в отдаленный период у 3 (5,9%) из 51 прослеженных, то есть в 2,5 раза реже, чем в первой группе.

Один из пациентов умер от ТБ и два остальных рецидива были излечены. Эффективность в отдаленный период с учетом излеченных рецидивов достигнута в 50 (98%) случаях.

Трое пациентов будучи сняты с учета фтизиатра по выздоровлению умерли в поздние сроки от других причин (отравление алкоголем, утопление, онкопатология).

Среди паллиативно оперированных обеих групп полной эффективности от хирургического лечения на стационарном этапе ни у кого не получено.

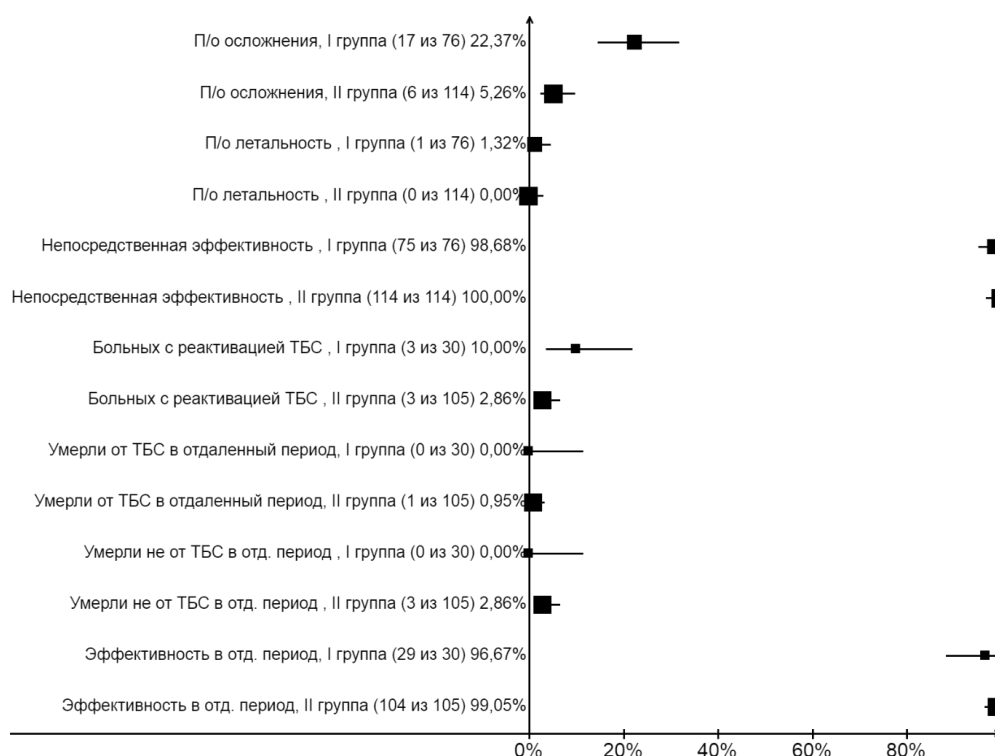
Из 10 паллиативно оперированных в стационаре умер 1 (10%) пациент.

Были прослежены после выписки только 6 пациентов второй группы из которых прогрессирование ТБ после выписки отмечено в 2 (33,3%) случаев и один больной умер от туберкулеза (16,7%).

Трое умерли от декомпенсации сопутствующих заболеваний вне обострения ТБ. Закрытие полостей распада и стойкое абациллирование достигнуто в отдаленный период у 2 из 6 прослеженных паллиативно оперированных больных (33,3%).

Таким образом, в целом как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения 2 группы были лучше, чем 1 группы (Рисунок 23).

Рисунок 23 - Результаты хирургического лечения больных 1 и 2 групп в сравнении.



5.3 Влияние степени лекарственной устойчивости МБТ на эффективность хирургического лечения.

Для определения влияния на эффективность хирургического лечения степени лекарственной устойчивости МБТ были изучены результаты радикально и условно-радикально оперированных (Таблица 32).

Таблица 32 - Результаты хирургического лечения радикально и условнорадикально оперированных больных I и II групп в зависимости от степени лекарственной устойчивости МБТ

Степень лекарственной устойчивости		Число больных	П/о осложнения (%)	П/о летальность (%)	Непосредственная эффективность (%)	Больных прослежено более года (%)	Больных с реактивацией ТБС (%)	Умерли от ТБС в отдаленный период (%)	Умерли не от ТБС в отд. период (%)	Эффективность в отдаленный период с учетом излеченных
1 группа	ШЛУ	12	3	-	12 (100%)	6	2 (33,3%)	-	-	6 (100%)
	МЛУ	29	9	1	28 (96,6%)	10	1 (10%)	-	-	9 (90%)
	Прочие	35	5	-	35 (100%)	14	-	-	-	14 (100%)
	Всего	76	17 (22,4%)	1 (1,3%)	75 (96,2%)	30	3 (10%)	-	-	29 (96,7%)
2 группа	ШЛУ	25	-	-	25	24	1	-	2	24 (100%)
	МЛУ	34	1	-	34	33	2	1	1	32 (97,0%)
	Прочие	55	5	-	55	48	-	-	-	48 (100%)
	Всего	114	6 (5,3%)	-	114 (100%)	105	3 (2,9%)	1 (0,9%)	3	104 (99,0%)
Всего	ШЛУ	37	3	-	37 (100%)	30	3	-	2	30 (100%)
	МЛУ	63	10	1	62 (98,4%)	43	3	1	1	41 (95,3%)
	Прочие	90	10	-	90 (100%)	62	-	-	-	62 (100%)
	Всего	190	23 (12,1%)	1 (0,5%)	189 (99,5%)	135	6 (4,4%)	1 (0,7%)	3	133 (98,5%)

Как видно из таблицы 27 непосредственная эффективность радикально и условно-радикально оперированных во второй группе больных не зависела от степени ЛУ и во всех подгруппах составила 100%. В первой группе эффективность на госпитальном этапе составила 96,2%. Однако в отдаленный период влияние фактора лекарственной устойчивости наглядно отразилось на частоте рецидивов ТБ, которые в обеих группах возникли только у больных с ШЛУ\МЛУ ТБ. Всего в обеих группах из 30 прослеженных больных ШЛУ ТБ рецидивы возникли в 3 (10%) случаях, а из 43 прослеженных с МЛУ ТБ также в 3 случаях (7,0%). В целом отдаленная эффективность лечения у оперированных второй группы была выше (99%), чем в первой группе (96,7%), а частота рецидивов была в 3,4 раза ниже (10% против 2,9%).

К сожалению, из-за низкой прослеженности отдаленных результатов пациентов 1 группы мы не можем достоверно проследить их выживаемость, но высокая прослеженность больных 2 группы позволяет это сделать.

Через год после операции были известны результаты 91,2% выписанных пациентов 2 группы, через 2 года 94,4%, через 3 года 94,3%, через 4 года 94,2% и через 5 лет 91,3% (таблица 33).

Выживаемость радикально и условно-радикально оперированных больных второй группы составила через 1 год - 100%, через 2 года – 98%, через 3 года - 98,8%, через 4 года – 96,9%, через 5 лет – 95,2% (таблица 29).

Большое влияние оказало хирургическое лечение на трудовую реабилитацию оперированных во 2 группе. Если до операции подавляющее большинство больных были инвалидами 2 группы и только 13,5% имели больничный лист, то уже через год после хирургического лечения были трудоспособны 61,5% оперированных, и доля трудоспособных с годами повышалась (таблица 34).

Таблица 33 - Прослеженность отдаленных результатов радикально и условно-радикально оперированных I, II групп и трудовая реабилитация

Результаты	Через 1 год			Через 2 года			Через 3 года			Через 4 года			Через 5 лет		
	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего
Выписаны	75	114 (100%)	189	75	108 (100%)	183	75	87 (100%)	162	75	69 (100%)	144	75	46 (100%)	197
Прослежены	30 (40)	104 (91,2)	134 (70,9)	16	102 (94,4)	118	13	82 (94,3)	95	11	65 (94,2)	76	9 (12)	42 (91,3)	51 (25,9)
Трудовая реабилитация															
Прослежено пациентов трудоспособного возраста	28	96 (100%)	124	15	94 (100%)	109	13	78 (100%)	91	11	62 (100%)	73	9	40 (100%)	49
Работали до операции	1	13 (13,5)	14	-	13 (13,8)	13	-	10 (12,8)	10	-	8 (12,9)	8	-	2 (5)	2
Трудоспособны после операции	9	59 (61,5)	68	9	58 (61,7)	67	7	50 (64,1)	57	6	40 (64,5)	46	4	25 (62,5)	29

Таблица 34 - Отдаленные результаты и выживаемость радикально и условно-радикально оперированных

Результаты	Через 1 год			Через 2 года			Через 3 года			Через 4 года			Через 5 лет		
	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего	I	II	Всего
Прослежены	30	104 (100%)	134	16	102 (100%)	118	13	82 (100%)	95	11	65 (100%)	76	9	42 (100%)	51
Обострений нет	29	104 (100%)	133	13	101 (99%)	114	10	79 (96,3%)	89	8	62 (95,4%)	70	6	39 (92,9%)	45
Обострения были, но излечены	1	-	1	2	-	2	2	2 (2,4%)	4	2	2 (3,1%)	4	2	2 (4,8%)	4
Прогрессирование ТВ	-	-	-	1	1 (1%)	2	1	1 (1,2%)	2	1	1 (1,5%)	2	1	1 (2,4%)	2
Умер от ТВ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,5%)	1	-	1 (2,4%)	1
Умер не от ТВ	-	-	-	-	2 (2%)	2	-	1 (1,2%)	1	-	1 (1,5%)	1	-	1 (2,4%)	1
Выживаемость	30	104 (100%)	134	16	100 (98,0%)	116	13	81 (98,8%)	94	11	63 (96,9%)	74	9	40 (95,2%)	49

РЕЗЮМЕ:

Сравнение результатов лечения двух групп больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом продемонстрировало лучшие результаты лечения во второй группе по всем анализируемым параметрам. Частота послеоперационных осложнений в первой группе была в 3,7 раз большей (24,4% и 6,6%), причем снижение частоты осложнений во второй группе произошло за счет уменьшения в первую очередь раневых и бронхоплевральных осложнений.

Более чем 6 кратное уменьшение раневых осложнений в 2 группе наглядно демонстрирует преимущество использования VATS доступов у больных сахарным диабетом.

Уменьшение в 3,1 раза частоты бронхоплевральных осложнений у пациентов 2 группы демонстрирует эффективность предложенной методики ведения плевральной полости.

Госпитальная летальность в 2 группе была в 1,6 раз меньше чем в первой (0,8% и 1,3%).

Непосредственная эффективность лечения радикально и условно-радикально оперированных 2 группы была выше (100% и 96,2%), а частота послеоперационных рецидивов в 3,4 раза ниже (10% против 2,9%).

С учетом излеченных рецидивов отдаленная эффективность лечения у оперированных второй группы была также выше (99%), чем в первой группе (96,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВОЗ отмечена негативная тенденция последних десятилетий, характеризующаяся ростом распространенности сахарного диабета, лекарственно-устойчивого туберкулеза и их сочетания. Сочетание сахарного диабета и туберкулеза протекает по типу «синдрома взаимного отягощения» с значительным ухудшением результатов лечения специфического поражения, склонности к рецидивам туберкулеза и повышением вероятности неблагоприятного исхода [44, 81, 107, 109, 115].

По имеющимся в литературе данным хирургический метод лечения способен значительно улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза вообще и туберкулеза в сочетании с диабетом в частности, однако его применение на практике крайне ограничено [9, 37, 41,]. Единичные публикации освещают возможности хирургического лечения этой тяжелой категории больных и всегда касаются лишь небольшого числа наблюдений. В большинстве исследований подчеркивается высокий риск послеоперационных осложнений, летальности и рецидивов туберкулеза у больных сахарным диабетом.

В литературе посвященной этой теме не освещены появившиеся в последние годы возможности снижения травматизма операций за счет малоинвазивных технологий. В изучении результатов лечения пациентов деструктивным туберкулезом с сахарным диабетом не изучалась связь с радикальностью производимых операций и степенью лекарственной устойчивости возбудителя.

С целью повышения эффективности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом, за счёт совершенствования показаний, техники хирургического лечения и послеоперационного ведения, изучена медицинская документация 200 больных сахарным диабетом, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу деструктивного туберкулеза органов дыхания сотрудниками кафедры Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии

Первого МГМУ им. М.И. Сеченова в туберкулезном легочно-хирургическом отделении УКБ «Фтизиопульмонологии» в период с 2011 по 2017 год (2 группа из 122 пациентов) и ЦНИИТ РАМН в период с 2004 по 2010 год (1 группа из 78 пациентов).

Группы существенно отличались в вопросах хирургической техники и тактики, но были сравнимы по основным клиническим характеристикам.

В обеих группах мужчины составили 60% оперированных, а средний возраст составил 41,4 года.

Чаще других форм ТБ у оперированных обеих групп определялся фиброзно-кавернозный туберкулез, причем во 2 группе эта самая тяжелая форма была более чем у половины оперированных (52,5%), тогда как в 1 группе только в 41% случаев. Следующими по частоте были туберкулема с распадом (36% в первой и 36,3% во второй) и кавернозный туберкулез (12,8% и 14,8% соответственно).

С учетом очаговой диссеминации ограниченные поражения объемом до 3 сегментов отмечены только у 25,6% больных первой и 29,5% второй групп. Наибольшее распространение (более 10 сегментов) имели 16,7% оперированных в первой и 27,9% во второй группе.

Осложнения легочного процесса до операции были выявлены у большинства больных обеих групп (62,8% в первой и 59,8% во второй).

Только 35,9% оперированных первой и 36,9% второй группы болели ТБ менее года. Длительность заболевания 1-2 года отмечалась у 39,7% больных первой и 26,2% второй группы, от 3 до 4 лет у 14,1% и 18,9% соответственно.

Более 5 лет страдали туберкулезом 8 (10,3%) пациентов первой и 22 (18,0%) второй группы.

При учете дооперационных данных и результатов бактериологического исследования операционного материала в 1 группе больных ШЛУ была доказана у 13 (16,7%) пациентов, МЛУ у 30 (38,5%), Поли ЛУ у 6 (7,7%), Моно ЛУ у 3 (3,8%), чувствительность была сохранена у 4 (5,1%) и осталась неустановленной у 22 (28,2%). Во второй группе больных ШЛУ была

доказана у 31 (25,4%) пациентов, МЛУ у 34 (27,9%), Поли ЛУ у 12 (9,8%), Моно ЛУ у 6 (4,9%) , чувствительность была сохранена у 11 (9,0%) и осталась неустановленной у 28 (23,0%).

У 46 (59%) больных 1 группы сахарный диабет был 1 типа и у 32 (41%) второго типа. Тяжелое течение диабета отмечалось у 24 (30,8%) оперированных 1 группы и относилось в подавляюще большинстве к 1 типу диабета. Диабет средней тяжести имели 51 (65,4%) больной и легкой степени только у 3 (3,8%) оперированных 1 группы. Диабетические осложнения (полинейропатия, ангиопатия, нефропатия, ретинопатия) встречались у 42 (53,8%) больных 1 группы.

Во 2 группе диабет 1 типа имели 70 (57,4%) пациентов и 2 типа 52 (42,6%). Тяжелое течение диабета отмечено у 41 (33,6%) больного, средней тяжести у 70 (57,4%) и легкой степени у 11 (9,0%). Диабетические осложнения имели 74 (60,7%) оперированных 2 группы.

Помимо сахарного диабета который имели все пациенты , частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (легочное сердце, ИБС, миокардиодистрофия) отмеченные у 66,7% оперированных первой и 33,3% второй групп, ХОБЛ и хронический бронхит у 30,8% первой и 42,6% второй, гипертоническая болезнь у 19,2% и 29,5% соответственно, хронические гепатиты и цирроз печени у 16,7% и 30,3% соответственно и ожирение у 14,1% больных первой и 27% второй групп. В целом на 1 больного первой группы в среднем приходилось 2,9 , а на 1 больного второй группы 3,3 случая сопутствующих заболеваний.

Изучение данных медицинской документации 200 больных сахарным диабетом, оперированных по поводу деструктивного туберкулеза легких продемонстрировало большую тяжесть контингента обеих групп по распространенности специфического поражения, частоте осложнений легочного туберкулеза, высокому уровню лекарственной устойчивости, большой частоте различных сопутствующих заболеваний и низким

функциональными резервами. По всем перечисленным показателям обе анализируемые группы оперированных были сравнимы.

На основании многолетнего опыта на кафедре Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И Перельмана Первого МГМУ им. М.И. Сеченова разработаны следующие показания к хирургическому лечению деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом, которые можно подразделить на: неотложные, экстренные и плановые.

Плановые показания:

- в случае локализованных форм деструктивного ТБ легких с сохранением бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию и после 6-8 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной компенсации сахарного диабета, технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального лечения;
- в случае сохранения бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию после 10- 12 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной субкомпенсации сахарного диабета и технической возможности выполнения одно или многоэтапного радикального или условнорадикального лечения;
- в случае осложнений и последствий ТБ процесса, таких как:
 Эмпиема плевры с\без бронхо-плеврального свища,
 Аспергиллома,
 Бронхо-нодулярный свищ,
 Бронхолит,
 Панцирный плеврит или перикардит с циркуляторной и дыхательной недостаточностью,
 Посттуберкулезные стенозы трахей и крупных бронхов,
 Симптоматические и хронические посттуберкулезные бронхоэктазы,
 Подозрение на малигнизацию,
 Ликвидация осложнений предыдущей хирургической операции.

По степени радикальности хирургическое лечение по классификации, предложенной на кафедре Фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Первого МГМУ им. М.И. Сеченова, выделяется 3 варианта:

- **радикальное**, когда после резекции легких ни на КТ, ни пальпаторно не оставалось туберкулезных изменений в легких, плевре и ВГЛУ.

- **условно-радикальное**, когда в оперированном или контрлатеральном легком оставались очаги или туберкулемы без распада. К условно - радикальным отнесены и те случаи, когда у пациента сохранилась каверна на момент выписки под лечебной торакопластикой, поскольку тенденция к заживлению каверны после торакопластики сохраняется до 6 месяцев.

- **паллиативное**, когда при двустороннем кавернозном туберкулезе из-за отказа больного или низких функциональных резервов удалось провести хирургическое лечение только на 1 стороне или при наличии жизнеугрожающих осложнений, выполнялись операции по их ликвидации без удаления деструктивного процесса в легких.

Всего у 78 пациентов 1 группы было выполнено 106 операций, причем радикальным хирургическое лечение было у 38,4% оперированных, условно-радикальным у 59% и паллиативным у 2,6%. Во второй группе радикальное хирургическое лечение получило 50% оперированных, но и доля паллиативных операций при самых распространенных процессах оказалась в 2,5 раза выше, чем в 1 группе.

Объемы выполненных операций в обеих группах отражали большую распространенность процессов. Суммарная доля операций большого объема (ТСТОГБ, ПЭ, лоб-, билобэктомий, комбинированных резекций и торакопластик) достигла 71 из 106 (67,0%) в первой и 133 из 197 (67,5%) во второй группе. Суммарно в обеих группах было выполнено 3 трансстернальные окклюзии главного бронха, 45 пневмонэктомий, 72 лоб- и билобэктомии, 19 комбинированных полисегментарных резекций, 73 сегментарные резекции, 65 торакопластик, 7 плеврэктомий.

Две группы оперированных существенно отличались в вопросах хирургической техники выполняемых операций.

Если в первой группе преобладали операции из стандартных торакальных доступов (в 85 из 106 операций- 80,2%), то во второй группе преобладали VATC вмешательства (152 из 197 операций- 77,2%).

Корректирующие объем гемиторакса торакопластики после обширных резекций легких и пневмонэктомий выполнены у большинства пациентов второй группы (в 50 случаях после 78 операций- 64,1%), тогда как в первой группе они выполнялись редко (в 7 случаях после 58 операций – 12,1%).

Основными техническими особенностями операций выполненных у больных 2 группы были:

- Широкое применение малоинвазивных доступов под контролем ВТС.

Всего малоинвазивные доступы применены в 77,2% случаев.

- Раздельная обработка элементов корня выполнена во всех случаях пневмон-, лоб-, билобэктомий, полисегментарных и комбинированных резекций.

- Обширные резекции и пневмонэктомии в большинстве случаев сочетались с различными методами коррекции объема гемиторакса: торакопластика (в 64,1%), экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой экстраплевральной полости или пневмоперитонеум (в 91,0%).

- Главный бронх, при пневмонэктомии, ушивался вручную по бескультевой методике Д.Б. Гиллера и соавт (патент № 2354306 от 21 ноября 2007г.).

- Селективная медиастинальная лимфоаденэктомия при наличии макроскопически измененных лимфоузлов средостения выполнялась во всех случаях.

- Применялось длительное дренажное ведение плевральной полости с применением микродренажей (диаметром 3 - 6мм) и

региональной химиотерапией и местной анестезией в послеоперационном периоде.

Благодаря гораздо более частому использованию VATS доступов у пациентов 2 группы (77,2% против 19,8%) удалось снизить травматичность хирургического лечения, что на операционном этапе отразилось в достоверном снижении интраоперационной кровопотери. При этом средняя продолжительность операций у пациентов второй группы была ниже, чем в первой группе (111,3 минуты в 2 группе и 161,2 минуты в 1).

Химиотерапия в дооперационном и послеоперационном периоде проводилась в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.03.2003. N 109 и приказом Минздрава РФ от 29.12.2014. N 951.

Из-за высокой частоты непереносимости ПТП (21,8% в первой и 38,5% во второй группе) и высокой частоты лекарственных осложнений (32,1% и 67,2% соответственно) у больных сахарным диабетом в значительной части случаев (26,9% и 36,0% соответственно) не удалось применить стандартные режимы химиотерапии.

У пациентов 2 группы для дренирования плевральной полости применялись только хлорвиниловые термопластичные микродренажи диаметром от 3 до 6 мм, длительное нахождение которых в полости не вызывает такой выраженной болевой импульсации, как общепринятые в мире для этой цели толстые резиновые дренажи.

Оригинальная методика длительной регионарной химиотерапии и местного обезболивания с применением микродренирования плевральной полости у больных 2 группы способствовала ранней активизации больных и профилактике легочно-плевральных осложнений.

После 31 операции у 27 (13,5%) больных обеих групп развилось 33 хирургических и тяжелых анестезиологических осложнения.

При сравнении частоты развития послеоперационных осложнений в двух группах пациентов отмечена в 3,7 раз большая их частота в первой группе (24,4% и 6,6%), причем снижение частоты осложнений во второй

группе произошло за счет уменьшения в первую очередь раневых и бронхоплевральных осложнений. Раневые осложнения в первой группе развились более чем в 6 раз чаще (10,3% против 1,6%). Это различие объясняется использованием малотравматичных доступов у пациентов 2 группы. Более редкое (в 3,1 раза) развитие бронхоплевральных осложнений у пациентов 2 группы было связано в первую очередь с измененной методикой ведения плевральной полости.

Госпитальная летальность во второй группе больных была в 1,6 раз меньше, чем в первой группе (0,8% и 1,3% соответственно).

Непосредственная эффективность хирургического лечения и эффективность в отдаленный период у радикально оперированных пациентов обеих групп составила 100%.

Среди условно-радикально оперированных первой группы непосредственная эффективность отмечена также в 98,7% случаев, реактивация ТБ отмечена у 3 (15%) из 20 прослеженных, а эффективность в отдаленный период, с учетом излеченных терапевтически или хирургически рецидивов ТБ, была в 19 (95%) случаях.

Среди условно-радикально оперированных второй группы непосредственная эффективность отмечена у всех, реактивация ТБ в отдаленный период у 3 (5,9%) из 51 прослеженных, то есть в 2,5 раза реже, чем в первой группе. Один из пациентов умер от ТБ и два остальных рецидива были излечены. Эффективность в отдаленный период с учетом излеченных рецидивов достигнута в 50 (98%) случаях.

Среди паллиативно оперированных обеих групп полной эффективности от хирургического лечения на стационарном этапе ни у кого не получено. Из 10 паллиативно оперированных в стационаре умер 1 (10%) пациент. Были прослежены после выписки только 6 пациентов второй группы, из которых прогрессирование ТБ после выписки отмечено в 2 (33,3%) случаях и один больной умер от туберкулеза (16,7%). Трое умерли от декомпенсации сопутствующих заболеваний вне обострения ТБ. Закрытие полостей распада

и стойкое абациллирование достигнуто в отдаленный период у 2 из 6 прослеженных паллиативно оперированных больных (33,3%).

Влияние фактора лекарственной устойчивости наглядно отразилось на частоте рецидивов ТБ, которые в обеих группах возникли только у больных с ШЛУ\МЛУ ТБ. Всего в обеих группах из 30 прослеженных больных ШЛУ ТБ рецидивы возникли в 3 (10%) случаях, а из 43 прослеженных с МЛУ ТБ также в 3 случаях (7,0%).

При анализе результатов радикально и условно-радикально оперированных отдаленная эффективность лечения у оперированных второй группы была выше (99%), чем в первой группе (96,7%), а частота рецидивов в 3,4 раза ниже (10% против 2,9%).

Выживаемость радикально и условно-радикально оперированных больных второй группы составила через 1 год - 100%, через 2 года – 98%, через 3 года - 98,8%, через 4 года – 96,9%, через 5 лет – 95,2%.

Большое влияние оказало хирургическое лечение на трудовую реабилитацию оперированных во 2 группе. Если до операции подавляющее большинство больных были инвалидами 2 группы и только 13,5% имели больничный лист, то уже через год после хирургического лечения были трудоспособны 61,5% оперированных.

Сравнение результатов лечения двух групп больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом продемонстрировал лучшие результаты лечения во второй группе по всем анализируемым параметрам.

ВЫВОДЫ

Показания к хирургическому лечению больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом подразделяются на *экстренные* (профузное лёгочное кровотечение; напряжённый спонтанный пневмоторакс), *неотложные* (неуклонное прогрессирование ТБ; повторное кровохарканье) и *плановые*.

Плановые показания к хирургическому лечению больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом возникают в случаях:

- локализованных форм деструктивного ТБ легких с сохранением бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию после 6-8 месяцев лечения проводимого с учетом ЛУ МБТ при медикаментозной компенсации сахарного диабета и технической возможности выполнения радикального лечения;
- при распространенных формах туберкулеза с сохранением бактериовыделения и\или деструкции без существенной тенденции к закрытию после 10- 12 месяцев лечения при медикаментозной компенсации сахарного диабета и технической возможности выполнения радикального или условнорадикального лечения;
- при осложнениях туберкулеза (эмпиема, аспергиллез, стеноз трахеи и бронхов, бронходулярный свищ).

Непереносимость ПТП на этапе хирургического лечения у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом развилась у 32% больных. Наиболее часто больные диабетом непереносили этамбутол (18%), и ототоксические препараты (8%).

Лекарственные осложнения при проведении послеоперационной химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом отмечены в 53,5% случаев. Наиболее частыми были гепатотоксические реакции (43,5%) и нарушение зрения (14%).

Оптимальная хирургическая техника у больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом должна включать:

- широкое применение малоинвазивных доступов под контролем ВТС;
- отдельную обработку элементов корня при резекциях легких и пневмонэктомиях;
- селективную медиастинальную лимфаденэктомию;
- ручное ушивание главного бронха при пневмонэктомии;
- использование двухэтапной тактики хирургического лечения с отсроченными ВАТС торакопластиками после обширных и условно-радикальных резекций легкого;
- длительное дренажное ведение плевральной полости с применением микродренажей (диаметром 3 - 6 мм) и региональной химиотерапией и местной анестезией в послеоперационном периоде.

Сравнение результатов лечения двух групп больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом продемонстрировало лучшие результаты лечения в опытной группе по всем анализируемым параметрам. В группе сравнения послеоперационные осложнения развились в 3,7 раз чаще (24,4% и 6,6%), а послеоперационная летальность была в 1,6 раз выше (1,3% и 0,8%).

Непосредственная эффективность хирургического лечения и эффективность в отдаленный период у радикально оперированных пациентов обеих групп составила 100%. Непосредственная эффективность у условно-радикально оперированных больных основной группы составила 100% (в группе сравнения 98,7%), рецидивы туберкулеза в отдаленный период произошли у 5,9% (в 2,5 раза реже, чем в группе сравнения), эффективность в отдаленный период с учетом излеченных рецидивов достигнута в 98% случаев (в группе сравнения в 95%). Из 10 паллиативно оперированных больных обеих групп в стационаре умер 1 (10%) пациент и полного эффекта на момент выписки не было отмечено ни в одном случае, у 33,3% после

выписки туберкулез прогрессировал, у 33,3% последующим длительным консервативным лечением достигнута эффективность в отдаленный период. Влияние фактора лекарственной устойчивости отразилось на частоте рецидивов ТБ, которые в обеих группах возникли только у больных с ШЛУ (10%) и МЛУ ТБ (7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение разработанных показаний и противопоказаний для планового хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом при его внедрении в работу практических учреждений может способствовать улучшению результатов лечения этой категории больных.

2. При выполнении операций по поводу деструктивного туберкулеза у больных сахарным диабетом целесообразно применение:
 - малоинвазивных доступов под контролем ВТС;
 - раздельной обработки элементов корня при резекциях легких и пневмонэктомиях;
 - селективной медиастинальной лимфаденэктомии;
 - ручного ушивания главного бронха;
 - использования двухэтапной тактики хирургического лечения с отсроченной VATS торакопластикой;
 - длительного дренажного ведения плевральной полости с применением микродренажей (диаметром 3 - 6мм) для региональной химиотерапии и местной анестезии в послеоперационном периоде.

3. Достаточно высокая непосредственная и отдаленная эффективность хирургического лечения деструктивного туберкулеза у больных сахарным диабетом позволяет рекомендовать более широкое применение хирургического метода у этой категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

КТ - компьютерная томография

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛУ ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулез

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ (MDR) – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПП - пневмоперитонеум

ПЦР- полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

ТБ - туберкулез

ФВД - функция внешнего дыхания

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШЛУ (XDR) – широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

H – изониазид

R – рифампицин

Z – пипразинамид

E – этамбутол

Sm – стрептомицин

Am – амикацин

Km – канамицин

Cap – капреомицин

Fq – фторхинолоны

Lfx – левофлоксацин

Mfx - моксифлоксацин

Ofx – офлоксацин

Cs – циклосерин

Trd – теризидон

Eto – этионамид

Pas – парааминосалициловая кислота

Bq- бедаквилин

Lzd - линезолид

Amx – амоксициллин в комбинации с клавулоновой кислотой

Clr – кларитромицин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абулкасимов С.П. и соавт. Эффективность хирургического лечения при сочетании деструктивного туберкулеза легких и сахарного диабета. // Журнал Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №8. - с. 25.
2. Асанов Б.М., Островский В.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // Проблемы туберкулеза.-1997.- №6.- С.53-54.
3. Асхадулин Е. В. и др. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного туберкулёзной эмпиемой плевры с бронхоплевроторакальным свищом на фоне сахарного диабета //Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – №. 2. – С. 64-67.
4. Байрамов В.Я., Никитин М.Д., Лидская Н.П. Опыт ведения больных сахарным диабетом при хирургическом лечении туберкулеза легких //Проблемы туберкулеза.-1985.- №8.- С.46-48.
5. Батыршина Я. Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов // Туберкулез и болезни лёгких. Том 94. № 5. 2016 с.28-24.
6. Богущ Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М., 1979. –296. С.
7. Волошин Я.М., Поучаевский С.Г., Коваленченко В.Ф. и другие. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких у больных сахарным диабетом //Туберкулез: Реф.сб. ВИНТИ. - М. 1999.-№4 - С.6-9.
8. Волошин Я.М. Особенности течения и хирургии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом тяжелой формы на территориях загрязненных радионуклеидами // Материалы юбилейной сессии 80-летия ЦНИИТ РАМН.- М.. 2001.-С. 160-164.
9. Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Костенко А.Д. Лечение больных деструктивным туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом // Проблемы туберкулеза.-2002.- № 11.- С.18-21.

10. Гиллер Д.Б. Миниинвазивные доступы с использованием видеоэндоскопической техники в торакальной хирургии.\\ Хирургия.-2009.-№8.-С.21-28.
11. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Нематов О.Н. и соавт. Хирургия туберкулеза у детей.-2016.,Москва.- 457 с.
12. Данциг Н.А. Резекция легких по поводу туберкулеза у больных сахарным диабетом. Автореф.дис....канд.мед.наук. - М , 1968.- С. 14.
13. Данциг Н.А., Фельберг М.Б., Смурова Т.Ф. Опыт хирургического ведения больных туберкулезом легких и сахарным диабетом за 25 лет// Труды Московского НИИ туберкулеза. Сборник научных трудов. - М., 1986.- Вып.107.-С.64-69.
14. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом //Сахарный диабет. – 2017. – №. 1S. – С.108-112.
15. Делахов А. С. и др. Эффективность применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания //Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Амосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – №. 3, с.12.
16. Елизаров Б.М. Хирургическое лечение туберкулеза легких больных сахарным диабетом. - Автореф. дис....канд. мед. наук. - М., - 1970.- 203 с.
17. Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение. Автореф. дисс. ... док.мед. наук. - СПб. -2000. - 43 с.
18. Елькин А.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни легких. 2015. №7. С.39.
19. Жуматова М.Г., Нурмухаммад Ф.Н. Гипогликемические состояния при сахарном диабете //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №. 4. – С. 206-208.

20. Иванова З.А., Кошечкин В.А., Арсентьева Н.В. Течение туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 10. – С. 43-43.
21. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. // Журнал Туберкулез и болезни легких. – 2012. - №7. - с. 3-7.
22. Комиссарова О.Г. и др. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 3. – С. 45-51.
23. Комиссарова О.Г. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета. // Журнал Инфекционные болезни. – 2015. - №4, с .33-36.
24. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В. Впервые выявленный туберкулез легких у больных сахарным диабетом //Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 96. – №. 12. – С. 67-68.
25. Корниенко С.В. и соавт. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2015.- №3 с.79-80.
26. Короев В.В. Обширные комбинированные резекции в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких //Дисс.канд.мед.наук.- Москва.- 2013.- 186 с.
27. Костенко А.Д., Гиллер Д.Б. Характеристика и непосредственные результаты оперативного лечения больных туберкулезом и сахарным диабетом // Хирургическое лечение туберкулеза и других заболеваний легких / Сборник научных трудов. - Челябинск, 2001.- С.26-29.
28. Костенко А.Д., Гиллер Д.Б. Характеристика состава больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом, оперированных в Челябинском областном противотуберкулезном диспансере // Сборник

научно - практических работ фтизиатров Челябинска. - Челябинск, 2002.- С.81-84.

29. Костенко А.Д. Хирургическое и консервативное лечение больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом. //Дисс.канд.мед.наук.- Челябинск.- 2003.- 116 с.

30. Краснов Д.В., Краснов В.А., Андренко А.А. и соавт. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Научные труды Всероссийской научно-практической конференции. – С.Пб. – 2005. – С. 212-213.

31. Крючков В.Е. Вопросы хирургического лечения и реабилитации больных сахарным диабетом, перенесших операции по поводу туберкулеза легких. - Автореф. дис....канд. мед. наук. - Ашхабад, 1973.- С.16.

32. Максимова А.А Течение туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.// Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты. -2016.- Том 2., стр 105-106.

33. Мартель И.И. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. // Дис. ... доктора мед. наук. – Москва. – 2015. – 309 с.

34. Мишкинис К., Каминскайте А., Пурванецкене Б. Результаты лечения полирезистентного туберкулеза по данным республиканской туберкулезной больницы Сантаришкес // Пробл. туб. - 2000. - № 3. - С. 9-11.

35. Назаров И.Н. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом и поражениями печени. Автореф. дис....док. мед. наук. - М., 1989.- 23 с.

36. Назаров И.Н., Демидов Б.С, Добкин В.Г. Современные возможности хирургии у больных туберкулезом легких при сочетании с сахарным диабетом и поражениями печени // Труды Московского НИИ туберкулеза. Сборник научных трудов.-М., 1989.-Вып.118.-С.119-123.

37. Наумов В.Н. Клинические и организационные аспекты хирургического лечения туберкулеза легких. - В кн.: Актуальные вопросы хирургии легочного туберкулеза. - 1990. - С. 5-7.
38. Нематов О.Н. и др. Обширные резекции легких и пульмонэктомии при распространенном и лекарственно устойчивом туберкулезе. // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017. № 8. С. 80-82.
39. Нефедов А.В. Коррекция объема гемиторакса при резекциях легких по поводу туберкулеза // Дис. ... доктора мед. наук. – Москва. – 2008. – 166 с.
40. Перельман М.И., Донцер Н.А., Смурова Т.Ф. и другие. Хирургия туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // Проблемы туберкулеза. - 1986.-№1.-С.38-41.
41. Перельман М.И., Добкин В.Г., Наумов В.Н. и соавт. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких // Туберкулез сегодня: Материалы конференции, посвященной памяти М.М. Авербаха. – М. – 2000. – С. 102-107.
42. Перельман М.И., Наумов В.Н., Добкин В.Г. и другие. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза.- 2002.- № 2.- С.51-55.
43. Радионов Б.В., Волошин Я.М., Кучугура-Кучеренко Л.В. и другие. Результаты лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом, отказавшихся от своевременно предложенной операции // Материалы юбилейной сессии 80-летие ЦНИИТ РАМН.-М., 2001.-С.313-314.
44. Ракишева А. С., А. Я. Абубакиров, С. Ж. Бектасов, Б. Т. Туйебаева Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при сочетании с сахарным диабетом // Вестник КазНМУ. 2017. №2. – С. 163-164.
45. Рогожкин П.В., Бородулина Е. А. Коллапсотерапия в лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом (клинические примеры) // Медицинский альманах. 2018. №1 (52). – С. 138-141.

46. Рогожкин П. В. и соавт. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких. // Туберкулез и болезни лёгких -2018.-, том 96, № 3, с24-28.
47. Сейтбаев Ы.Ш. Характеристика деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом 2-го типа. // Туберкулез и болезни легких. – 2014-. - №3.- с.133.
48. Скорняков С.Н. и соавт. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. // Журнал Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №11. - с. 18 – 20.
49. Слепуха И.М. О работе терапевта лечебно - хирургического отделения фтизиатрического профиля // Проблемы туберкулеза. - 1987.- №2.- С.16-17.
50. Слепуха И.М., Радионов Б.В. Хирургическое лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких в сочетании с сахарным диабетом // Клиническая хирургия. - 1993.- №10.- С.38-40.
51. Смурова Т.Ф., Коваленко С.И. Туберкулез и сахарный диабет. – М.: Медкнига.- 2007г.- 371 с.
52. Abdelbary B. E. et al. Tuberculosis-diabetes epidemiology in the border and non-border regions of Tamaulipas, Mexico //Tuberculosis. – 2016. – Т. 101. – С. S124-S134.
53. Alavi S. M. et al. Comparison of epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of hospitalized diabetic and non-diabetic patients with pulmonary tuberculosis at razi hospital in ahvaz //Jundishapur journal of microbiology. – 2014. – Т. 7. – №. 9.
54. Alkabab Y. M., Al-Abdely H. M., Heysell S. K. Diabetes-related tuberculosis in the Middle East: an urgent need for regional research //International Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Т. 40. – С. 64-70.
55. Arnold M. et al. Coping with the economic burden of Diabetes, TB and co-prevalence: evidence from Bishkek, Kyrgyzstan //BMC health services research. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 118.

56. Atlas I. D. F. D. International Diabetes Federation, 2015 //ISBN 2930229853. – 2015. – C. 7.
57. Babalik A. et al. Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – T. 57. – №. 11. – C. 5740-5742.
58. Badawi A. et al. The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000-2012 //Global journal of health science. – 2015. – T. 7. – №. 2. – C. 183.
59. Baghaei P. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies //Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2013. – T. 12. – №. 1. – C. 58.
60. Boillat-Blanco N. et al. Transient hyperglycemia in patients with tuberculosis in Tanzania: implications for diabetes screening algorithms //The Journal of infectious diseases. – 2015. – T. 213. – №. 7. – C. 1163-1172.
61. Chao W. C. et al. Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection //Microbes and infection. – 2015. – T. 17. – №. 3. – C. 195-204.
62. Choi H. et al. Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005-2012 //BMC infectious diseases. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 360.
63. da Rocha Fernandes J. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes //Diabetes research and clinical practice. – 2016. – T. 117. – C. 48-54.
64. Delgado-Sánchez G. et al. Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: analysis of the national tuberculosis registry 2000–2012 //PloS one. – 2015. – T. 10. – №. 6. – C. e0129312.
65. Dirlikov E., Raviglione M., Scano F. Global tuberculosis control: toward the 2015 targets and beyond //Annals of internal medicine. – 2015. – T. 163. – №. 1. – C. 52-58.

66. Du J. et al. Treatment effect analysis of the standard regimen and the optimized regimen for retreatment pulmonary tuberculosis complicated with diabetes //Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. – 2015. – T. 38. – №. 12. – C. 886-891.
67. Duangrithi D. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical parameters and treatment outcomes of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Thailand //International journal of clinical practice. – 2013. – T. 67. – №. 11. – C. 1199-1209.
68. Duran A. et al. The dual burden of tuberculosis and diabetes in hospitalized Spanish patients //18th European Congress of Endocrinology. – BioScientifica, 2016. – T. 41.
69. Faurholt-Jepsen D. et al. The role of anthropometric and other predictors for diabetes among urban Tanzanians with tuberculosis //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – T. 16. – №. 12. – C. 1680-1685.
70. Girardi E. et al. The global dynamics of diabetes and tuberculosis: the impact of migration and policy implications //International Journal of Infectious Diseases. – 2017. – T. 56. – C. 45-53.
71. Gomez D. I. et al. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control //Tuberculosis. – 2013. – T. 93. – №. 2. – C. 192-197.
72. Harries A. D. et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis //The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2011. – T. 15. – №. 11. – C. 1436-1445.
73. Harries A. D. et al. Epidemiology and interaction of diabetes mellitus and tuberculosis and challenges for care: a review //Public health action. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 3-9.
74. Harries A. D. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues //The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2015. – T. 19. – №. 8. – C. 879-886.

75. Held M. et al. GeneXpert polymerase chain reaction for spinal tuberculosis: an accurate and rapid diagnostic test //The bone & joint journal. – 2014. – T. 96. – №. 10. – C. 1366-1369.
76. Hensel R. L. et al. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – T. 20. – №. 1. – C. 71-78.
77. Heo E. Y. et al. Tuberculosis is frequently diagnosed within 12 months of diabetes mellitus //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2015. – T. 19. – №. 9. – C. 1098-1101.
78. Hong J. Y. et al. Association between vitamin D deficiency and tuberculosis in a Korean population //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – T. 18. – №. 1. – C. 73-78.
79. Hongguang C. et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing //Epidemiology & Infection. – 2015. – T. 143. – №. 1. – C. 150-156.
80. Iwai H. et al. MicroRNA-155 knockout mice are susceptible to Mycobacterium tuberculosis infection //Tuberculosis. – 2015. – T. 95. – №. 3. – C. 246-250.
81. Jali M. V. et al. Diabetes mellitus and smoking among tuberculosis patients in a tertiary care centre in Karnataka, India //Public health action. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 51-53.
82. Jeon C. Y., Murray M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies //PLoS medicine. – 2008. – T. 5. – №. 7. – C. e152.
83. Ji L. N. et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables //BMC public health. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 602.
84. Jiménez-Corona M. E. et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes //Thorax. – 2013. – T. 68. – №. 3. – C. 214-220.

85. Kalra S., Atreja A. Diabetic tuberculosis //JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2016. – T. 66. – №. 9. – C. 1194-1195.
86. Kapur A., Harries A. D. The double burden of diabetes and tuberculosis—public health implications //Diabetes research and clinical practice. – 2013. – T. 101. – №. 1. – C. 10-19.
87. Khanna A. et al. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India //Public health action. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 48-50.
88. Kibirige D. et al. Overt diabetes mellitus among newly diagnosed Ugandan tuberculosis patients: a cross sectional study //BMC infectious diseases. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 122.
89. Kibirige D. Endocrine dysfunction among adult patients with tuberculosis: An African experience //Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2014. – T. 18. – №. 3. – C. 288.
90. Kim J. K. et al. MicroRNA-125a inhibits autophagy activation and antimicrobial responses during mycobacterial infection //The Journal of Immunology. – 2015. – T. 194. – №. 11. – C. 5355-5365.
91. Kirenga B. J. et al. Tuberculosis risk factors among tuberculosis patients in Kampala, Uganda: implications for tuberculosis control //BMC public health. – 2015. – T. 15. – №. 1. – C. 13.
92. Ko P. Y. et al. High diabetes mellitus prevalence with increasing trend among newly-diagnosed tuberculosis patients in an Asian population: a nationwide population-based study //Primary care diabetes. – 2016. – T. 10. – №. 2. – C. 148-155.
93. Kornfeld H. et al. High prevalence and heterogeneity of diabetes in patients with TB in South India: a report from the effects of diabetes on tuberculosis severity (EDOTS) study //Chest. – 2016. – T. 149. – №. 6. – C. 1501-1508.
94. Kumar N. P. et al. Diminished systemic and antigen-specific type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines in diabetic and prediabetic individuals with

latent *Mycobacterium tuberculosis* infection //The Journal of infectious diseases. – 2014. – T. 210. – №. 10. – C. 1670-1678.

95. Kumar N. P. et al. Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary tuberculosis //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 11. – C. e112108.

96. Kumar N. P. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD 8+ T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis //Immunology. – 2015. – T. 144. – №. 4. – C. 677-686.

97. Kumar N. P. et al. Coincident diabetes mellitus modulates Th1 - , Th2 - , and Th17 - cell responses in latent tuberculosis in an IL - 10 - and TGF - β - dependent manner //European journal of immunology. – 2016. – T. 46. – №. 2. – C. 390-399.

98. Lin Y. et al. Screening of patients with D iabetes M ellitus for T uberculosis in C ommunity H ealth S ettings in C hina //Tropical medicine & international health. – 2015. – T. 20. – №. 8. – C. 1073-1080.

99. Lönnroth K., Roglic G., Harries A. D. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2014. – T. 2. – №. 9. – C. 730-739.

100. Lu B. et al. The New unified international diabetes federation/American heart association/national heart, lung, and blood institute metabolic syndrome definition: does it correlate better with C-reactive protein in Chinese patients diagnosed with type 2 diabetes? //Journal of International Medical Research. – 2010. – T. 38. – №. 6. – C. 1923-1932.

101. Marais B. J. et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts //The Lancet infectious diseases. – 2013. – T. 13. – №. 5. – C. 436-448.

102. Martinez N., Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis //European journal of immunology. – 2014. – T. 44. – №. 3. – C. 617-626.

103. Martínez-Aguilar G. et al. Associated risk factors for latent tuberculosis infection in subjects with diabetes //Archives of medical research. – 2015. – T. 46. – №. 3. – C. 221-227.
104. Mellitus I. D. Tuberculosis Study Group: Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in India //Trop Med Int Health. – 2013. – T. 18. – №. 5. – C. 646-54.
105. Moreno-Martínez A. et al. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013 //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2015. – T. 19. – №. 12. – C. 1507-1512.
106. Nahid P. et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis //Clinical Infectious Diseases. – 2016. – T. 63. – №. 7. – C. e147-e195.
107. Nair S. et al. High prevalence of undiagnosed diabetes among tuberculosis patients in peripheral health facilities in Kerala //Public Health Action. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 38-42.
108. Ogurtsova K. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 //Diabetes research and clinical practice. – 2017. – T. 128. – C. 40-50.
109. Oh K. H., Kim H. J., Kim M. H. Non-communicable diseases and risk of tuberculosis in Korea //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – T. 20. – №. 7. – C. 973-977.
110. Olayinka A. O., Anthonia O., Yetunde K. Prevalence of diabetes mellitus in persons with tuberculosis in a tertiary health centre in Lagos, Nigeria //Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2013. – T. 17. – №. 3. – C. 486.
111. Pablos-Mendez A., Blustein J., Knirsch C. A. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics //American journal of public health. – 1997. – T. 87. – №. 4. – C. 574-579.

112. Pan S. C. et al. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modelling study //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2015. – T. 3. – №. 5. – C. 323-330.
113. Podell B. K. et al. Increased severity of tuberculosis in Guinea pigs with type 2 diabetes: a model of diabetes-tuberculosis comorbidity //The American journal of pathology. – 2014. – T. 184. – №. 4. – C. 1104-1118.
114. Prakash B. C. et al. Tuberculosis-diabetes mellitus bidirectional screening at a tertiary care centre, South India //Public Health Action. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 18-22.
115. Raghuraman S. et al. Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in urban Puducherry //North American journal of medical sciences. – 2014. – T. 6. – №. 1. – C. 30.
116. Rajapakshe W. et al. Screening patients with tuberculosis for diabetes mellitus in Ampara, Sri Lanka //Public health action. – 2015. – T. 5. – №. 2. – C. 150-152.
117. Reechaipichitkul W., So-Ngern A., Chaimanee P. Treatment outcomes of new and previously-treated smear positive pulmonary tuberculosis at Srinagarind Hospital, a tertiary care center in northeast Thailand //J Med Assoc Thai. – 2014. – T. 97. – №. 5. – C. 1.
118. Regmi H. S. et al. Pulmonary tuberculosis among diabetic patients in Dharan Municipality, Eastern Nepal //International Journal of Infectious Diseases. – 2014. – T. 21. – C. 304.
119. Restrepo B. I. et al. Dipstick urinalysis for diabetes screening in TB patients //International health. – 2013. – T. 5. – №. 2. – C. 157-159.
120. Restrepo B. I. et al. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 3. – C. e92977.
121. Ruslami R. et al. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care //Tropical Medicine & International Health. – 2010. – T. 15. – №. 11. – C. 1289-1299.

122. Shen T. C. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a population-based cohort study in Taiwan // *Medicine*. – 2014. – T. 93. – №. 16.- p.127.
123. Sidibé E. L. H. Pulmonary tuberculosis and diabetes: Aspects of its epidemiology, pathophysiology, and symptoms // *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*. – 2007. – T. 17. – №. 1. – C. 29-32.
124. Singhal A. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy // *Science translational medicine*. – 2014. – T. 6. – №. 263. – C. 263ra159-263ra159.
125. Solá E. et al. Diabetes mellitus: an important risk factor for reactivation of tuberculosis // *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. – 2016. – T. 2016. – №. 1.
126. Suwanpimolkul G. et al. Association between diabetes mellitus and tuberculosis in United States-born and foreign-born populations in San Francisco // *PloS one*. – 2014. – T. 9. – №. 12. – C. e114442.
127. Thanh N. P. et al. Diabetes among new cases of pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam // *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)*. – 2015. – T. 108. – №. 5. – C. 337-341.
128. Thapa B. et al. Prevalence of diabetes among tuberculosis patients and associated risk factors in Kathmandu valley // *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Diseases and HIV/AIDS*. – 2015. – T. 12. – №. 2. – C. 20-27.
129. Tofaz T. A survey on the prevalence of diabetes in tuberculosis patients in NIDCH hospital, Dhaka: дис. – East West University, 2016.
130. Usmani R. A. et al. Diabetes mellitus among tuberculosis patients in a tertiary care hospital of Lahore // *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. – 2014. – T. 26. – №. 1. – C. 61-63.
131. Viney K. et al. Diabetes and tuberculosis in the Pacific Islands region // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – T. 2. – №. 12. – C. 932.

132. Walusimbi S. et al. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis //BMC infectious diseases. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 507.
133. Wang Q. et al. Prevalence of type 2 diabetes among newly detected pulmonary tuberculosis patients in China: a community based cohort study //PloS one. – 2013. – T. 8. – №. 12. – C. e82660.
134. World Health Organization, Stop TB Initiative (World Health Organization). Treatment of tuberculosis: guidelines. – World Health Organization, 2010.
135. World Health Organization (ed.). Global tuberculosis report 2013. – World Health Organization, 2013.
136. World Health Organization et al. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational ‘how-to’; practical considerations. – World Health Organization, 2014. – №. WHO/HTM/TB/2014.1.
137. World Health Organization et al. Implementing the end TB strategy: the essentials. – World Health Organization, 2015. – №. WHO/HTM/TB/2015.31.
138. World Health Organization et al. Global report on diabetes. 2016. Geneva //World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf. – 2016.
139. World Health Organization (ed.). Global tuberculosis report 2016. – World Health Organization, 2016.
140. Workneh M. H., Bjune G. A., Yimer S. A. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia //Infectious diseases of poverty. – 2016. – T. 5. – №. 1. – C. 22.
141. Workneh M. H., Bjune G. A., Yimer S. A. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: a cross sectional study //PloS one. – 2016. – T. 11. – №. 1. – C. e0147621.

142. Wu Z. et al. Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in an aging population in Shanghai, China: Prevalence, clinical characteristics and outcomes //Journal of diabetes and its complications. – 2016. – T. 30. – №. 2. – C. 237-241.
143. Xiao X. et al. Demographic distribution of diabetes–tuberculosis comorbidity in Eastern rural China //International journal of mycobacteriology. – 2015. – T. 4. – C. 132.
144. Xu Z. et al. Differential expression of miRNAs and their relation to active tuberculosis //Tuberculosis. – 2015. – T. 95. – №. 4. – C. 395-403.
145. Young F. et al. A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: TB and diabetes mellitus, HIV and metabolic syndrome, and the impact of globalization //Globalization and health. – 2009. – T. 5. – №. 1. – C. 9.
146. Zhan Y., Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis //Experimental and therapeutic medicine. – 2015. – T. 9. – №. 1. – C. 11-16.
147. Zheng L. et al. Differential microRNA expression in human macrophages with Mycobacterium tuberculosis infection of Beijing/W and non-Beijing/W strain types //PLoS One. – 2015. – T. 10. – №. 6. – C. e0126018.
148. Zheng C., Hu M., Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden //Global health action. – 2017. – T. 10. – №. 1. – C. 1264702.
149. Zumla A. et al. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go //The Lancet Global Health. – 2015. – T. 3. – №. 1. – C. e10-e12.
150. Zumla A. et al. current concepts //N Engl J Med. – 2013. – T. 368. – C. 745-55.
151. Zumla A. et al. Inflammation and tuberculosis: host-directed therapies //Journal of internal medicine. – 2015. – T. 277. – №. 4. – C. 373-387.