

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА  
РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

**Ениленис**

**Инга Игоревна**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО  
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С  
МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ**

14.01.16 –Фтизиатрия

14.01.17-Хирургия

**Диссертация**

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**Гиллер Дмитрий Борисович**

Москва – 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                             | Стр. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Введение.                                                                                                                                                                                   | 3    |
| Глава I. Обзор литературы.                                                                                                                                                                  | 9    |
| 1.1. Проблема лекарственной устойчивости во фтизиатрии                                                                                                                                      | 9    |
| 1.2. Механизмы развития лекарственной устойчивости<br>микобактерий туберкулеза                                                                                                              | 20   |
| 1.3. Методы определения лекарственной устойчивости<br>микобактерий                                                                                                                          | 28   |
| 1.4. Результаты консервативного лечения МЛУ и ШЛУ<br>туберкулеза органов дыхания                                                                                                            | 41   |
| 1.5. Хирургическое лечение лекарственно - устойчивого<br>туберкулеза легких                                                                                                                 | 45   |
| Глава II. Характеристика клинических наблюдений и методы<br>исследования                                                                                                                    | 68   |
| Глава III. Показания и техника хирургического лечения в<br>зависимости от клинико-рентгенологических форм<br>деструктивного туберкулеза органов дыхания и лекарственной<br>устойчивости МБТ | 109  |
| Глава IV. Особенности послеоперационного ведения больных                                                                                                                                    | 137  |
| Глава V. Непосредственные и отдаленные результаты<br>хирургического лечения пациентов в зависимости от степени<br>лекарственной устойчивости и радикальности выполненных<br>операций        | 145  |
| Заключение                                                                                                                                                                                  | 173  |
| Выводы                                                                                                                                                                                      | 187  |
| Практические рекомендации                                                                                                                                                                   | 191  |
| Список использованной литературы                                                                                                                                                            | 195  |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, по общепризнанному мнению, является одной из ведущих причин, определяющих на современном этапе неэффективность лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Абацелирование больных, находящихся на учете по поводу туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью в России на 2017г. составило всего лишь 28,7% [152]. И, несмотря на то, что в настоящее время в ежегодных статистических отчетах наблюдается некоторое снижение показателей заболеваемости и смертности по туберкулезу органов дыхания, в то же время неуклонно увеличивается количество больных МЛУ туберкулезом (данные о количестве пациентов с ШЛУ туберкулезом, к сожалению, в официальные отчеты не включаются). Так, в 2016г. показатель заболеваемости МЛУ туберкулезом, среди вставших на учет пациентов, составил 5,6 на 100000 населения; в 2015г. - 5,2 на 100 000; в 2009 г. – 4 на 100000 населения. На 2016г. в России практически каждый четвертый впервые выявленный больной (25,7% по данным Нечаевой О.Б.) с туберкулезом органов дыхания, выделяющий МБТ, имеет МЛУ (против 13,0% в 2009г.). Если же рассматривать пациентов из контингентов, состоящих на учете с ТОД на 2016г., то уже получается, что более чем каждый второй из бактериовыделителей (50,9% по данным Нечаевой О.Б.) имеет МЛУ МБТ, при этом исследования на МЛУ проводились лишь у 51,2% пациентов [151].

Хирургические вмешательства у больных туберкулезом органов дыхания начали применяться уже более столетия назад. Однако, после появления проблемы МЛУ/ШЛУ туберкулеза, долгое время господствовала теория, что таких пациентов лучше не оперировать, в связи с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности [89]. С другой

стороны, в условиях низкой эффективности консервативного лечения этой категории пациентов, постоянное увеличение бациллярного ядра с МЛУ и ШЛУ МБТ прогнозируемо приведет к ухудшению эпидситуации.

По мнению экспертов ВОЗ, в современной литературе нет достаточно аргументированных работ, отражающих возможность хирургического метода лечения у больных МЛУ туберкулезом [507]. Исследований, доказывающих необходимость использования хирургии у пациентов с ШЛУ туберкулезом, в мире не проводилось.

В связи с вышеизложенным, возникает необходимость разработки и обоснования современных показаний к хирургическому лечению пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом органов дыхания с использованием современных технических средств на основании изучения не только непосредственных, но и отдаленных результатов хирургического лечения.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, за счёт разработки показаний, техники хирургического лечения и тактики послеоперационного ведения.

### **Задачи исследования**

1. Уточнить показания и сроки проведения хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ устойчивостью при различных клинических формах туберкулеза.
2. Изучить характер и частоту развития лекарственных осложнений на ПТП на этапе хирургического лечения у больных с различной степенью лекарственной устойчивости.
3. Изучить частоту непереносимости отдельных химиопрепаратов на этапе хирургического лечения.

4. Охарактеризовать степень радикальности операций, производимых при различной степени лекарственной устойчивости у больных деструктивным туберкулезом.
5. Оценить частоту интраоперационных, послеоперационных осложнений и тридцатидневной летальности при хирургическом лечении с применением рекомендуемой нами хирургической техники, методик операций и послеоперационного ведения у больных деструктивным туберкулезом с различной степенью лекарственной устойчивости в зависимости от степени радикальности хирургического лечения.
6. Изучить непосредственную эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом в зависимости от степени радикальности операции и лекарственной устойчивости МБТ.
7. Оценить эффективность лечения в отдаленные сроки после хирургических вмешательств по поводу МЛУ и ШЛУ туберкулеза легких в зависимости от степени радикальности операции.
8. Определить влияние хирургического лечения на социально-трудовую реабилитацию пациентов с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания.
9. Изучить выживаемость больных деструктивным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ после хирургического лечения в зависимости от степени радикальности операции.

### **Научная новизна**

1. Сформированы и научно обоснованы показания к хирургическому лечению МЛУ и ШЛУ туберкулеза легких.
2. Предложены и апробированы новые хирургические методики, имеющие меньший риск послеоперационных осложнений у больных МЛУ и ШЛУ туберкулезом и инструменты для их проведения.

3. Разработана методика послеоперационного ведения больных после оперативных вмешательств по поводу МЛУ и ШЛУ туберкулеза легких.

4. Впервые изучены отдаленные результаты и выживаемость больных с МЛУ, ШЛУ туберкулезом в зависимости от степени радикальности выполняемых операций.

### **Практическая ценность работы**

1. Определены показания и тактика хирургического лечения в зависимости от клинико-рентгенологических форм деструктивного туберкулеза органов дыхания и распространенности специфических изменений в легких у пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ.

2. Разработаны методические рекомендации по хирургическому лечению больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ.

3. Разработан дифференцированный подход у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом органов дыхания при определении длительности послеоперационной химиотерапии в зависимости от характера и степени радикальности выполненной операции, остающихся специфических изменениях в легких и спектра лекарственной устойчивости МБТ.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанные показания к различным видам оперативных вмешательств и полученные результаты позволяют обосновать более широкое применение хирургического метода лечения у больных деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких на ранних этапах химиотерапии с возможностью радикальных и условно-радикальных операций.

2. Коррекция химиотерапии в послеоперационном периоде на основании данных о лекарственной устойчивости МБТ, полученных из операционного материала, дает возможность ускорить рассасывание

специфических изменений в оставшихся отделах легких (особенно в случае отсутствия достоверных данных о лекарственной устойчивости МБТ в дооперационном периоде), тем самым, способствуя повышению эффективности лечения в целом.

3. Длительность послеоперационной терапии у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом определяется не только видом и спектром лекарственной устойчивости, но характером и степенью радикальности выполненной операции (остающимися специфическими изменениями в легких).

4. Хирургическое лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, на основании проанализированных данных непосредственных и отдаленных результатов исследования, является высокоэффективным методом лечения способным изменить эпидситуацию к лучшему, сократить сроки и затраты на лечение этой категории пациентов.

### **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 25ой конференции Европейского общества торакальных хирургов (2017г., Инсбрук, Австрия),

3м Всемирном Конгрессе по Кардиоторакоренальным заболеваниям (2016г., Марокко, Марракеш), III Международной конференции "Междисциплинарные вопросы торакальной хирургии", посвященная памяти М.И. Перельмана (Москва, 2016г.).

По материалам диссертации опубликовано 34 печатные работы, в том числе 11 в изданиях, рекомендованных ВАК, 4 публикации в зарубежных журналах из базы цитирования Scopus, и 3 патента РФ на изобретение и полезную модель.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 255 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 534 источника, в том числе 266 отечественных и 268 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей и 83 рисунками.

## Глава I

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Проблема лекарственной устойчивости во фтизиатрии.

Не смотря на достижения современной медицинской науки эпидемиологическая ситуация по лекарственно - устойчивому туберкулезу во всем мире вызывает тревогу [217, 323, 515, 516]. В РФ распространенность МЛУ/ШЛУ туберкулеза растет более высокими темпами, чем во всем мире [86, 150, 152, 159, 214, 224, 233, 251, 252, 255]. По данным информационного бюллетеня ВОЗ в 2016 г. туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек (в том числе 1 миллион детей) и 1,8 миллиона человек (в том числе 0,4 миллиона человек с ВИЧ) умерли от этой болезни. Примерно у 480 000 людей в мире развился МЛУ-туберкулез, у 9,5% пациентов с МЛУ-ТБ был ШЛУ-ТБ. Согласно мировой статистике, на современном этапе успех лечения МЛУ-ТБ достигается у 47,6% пациентов, а ШЛУ-ТБ — лишь у 26% пациентов [512, 513]. Ежесекундно инфицируется 1 человек, в течение года повторному инфицированию подвергается 1% населения нашей планеты, а 10% из них заболевают различными формами туберкулеза.

Россия не является исключением в этой печальной статистике. Наряду с Индией и Китаем наша страна относится к странам с наибольшим бременем МЛУ-туберкулеза, на долю которых в совокупности приходится почти половина всех случаев в мире. Как любой инфекционный процесс туберкулез имеет волнообразное течение. После 2008г. в нашей стране отмечена тенденция к снижению уровня заболеваемости и смертности по туберкулезу. Однако в плане пациентов с ЛУ формами туберкулеза, ситуация имеет обратную - отрицательную динамику, что в ближайшем будущем может привести к ухудшению эпидситуации. По данным официальных статистических отчетов за последний десятилетний период доля впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ в России возросла с 11,4% до 26,8%, а в ряде субъектов достигла 30% и выше [37]. Ещё катастрофичнее

выглядят данные по распространённости МЛУ среди бактериовыделителей, состоящих на учёте с туберкулёзом органов дыхания – уже более чем каждый второй из этих пациентов имеет МЛУ МБТ. Так, по данным Нечаевой О.Б. и соавт. (2017 г.) в 2015 году этот показатель составил 47,5%, в 2016 году – уже 51,2% [151]. Данные о количестве ежегодно появляющихся больных с ШЛУ МБТ, к сожалению, в этих отчетах отсутствуют.

Процент инвалидизации среди больных туберкулезом остается на высоком уровне - 31,4% [253, 254]. Если учитывать тот факт, что туберкулезом чаще болеют лица молодого трудоспособного возраста, то при сохраняющейся тенденции увеличения количества пациентов с множественно-лекарственно-устойчивым туберкулёзом (курс лечения которых по приказу № 951 составляет не менее 18 месяцев [174]), следует ожидать увеличение экономических потерь страны в связи с нетрудоспособностью значительного количества граждан. Сохраняющаяся низкая эффективность консервативного лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ вызывает солидные экономические затраты со стороны государства не только в связи со значительным удлинением сроков лечения, но и в связи с включением в режимы дорогостоящих резервных препаратов. На сегодняшний день стоимость лекарственного обеспечения противотуберкулезными препаратами 12 месячного курса лечения (без учета многолетних противорецидивных курсов и стационарного пребывания) для больного МЛУ/ШЛУ туберкулезом по самым скромным подсчётам составляет 633254руб. - 744411 руб. [187]. На современном этапе существуют затруднения с обеспечением медицинских организаций дорогостоящими противотуберкулезными препаратами резерва в необходимом объёме. Сегодня, по данным О.Б. Нечаевой и соавт. (2017г.), на учёте с МЛУ-туберкулезом органов дыхания состоит 37952 человек [151]. Затраты на закупку препаратов только на 12 месячный курс противотуберкулёзной терапии для МЛУ пациентов в России должны составлять сумму порядка 24-

28 миллиардов рублей (24033255808 - 28251886272 рублей), в то время как в 2017 году общая сумма выделенных финансовых ресурсов нашего государства на закупки лекарственных препаратов и против ВИЧ, и против вирусных гепатитов и туберкулеза по данным, опубликованным в открытой печати, в совокупности составила порядка 24,6 миллиардов рублей. В условиях недофинансирования по закупкам резервных противотуберкулёзных препаратов в целом по стране, средства, идущие на дорогостоящее лечение пациента в федеральных лечебно-профилактических учреждениях, рискуют оказаться затраченными впустую, поскольку отсутствие адекватного продолжения лечения пациентов в противотуберкулезных диспансерах по месту жительства приведёт к дальнейшему нарастанию степени и спектра лекарственной устойчивости.

Эксперты ВОЗ в своей стратегии «Ликвидировать туберкулез» («EndTB Strategy») говорят о том, что надо добиться того, чтобы ни одна семья, где есть больные туберкулезом, не понесла вследствие этого катастрофических расходов (общая сумма расходов, косвенных и прямых комбинированных, понесенных во время болезни и лечения, не должна превышать порог 20% от годового дохода семьи) [513]. В такой ситуации остро возникает необходимость поиска новых путей решения проблемы повышения эффективности лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, ведущих к сокращению сроков лечения и финансовых затрат.

На сегодняшний день не подвергается сомнению то, что основой лечения туберкулеза является химиотерапия [131, 133, 137, 138, 144, 154, 157, 176, 197, 199, 406].

Учитывая современную актуальность проблемы широко- и множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза, мы решили обратиться к истории самого вопроса лекарственной устойчивости.

Термин “лекарственной устойчивости” был введен Эрлихом в начале прошлого столетия, описавшим данный феномен в отношении сальварсано-

устойчивых спирохет при лечении больных сифилисом [185]. Первое практическое значение эта проблема приобрела позднее – в период открытия и широкого применения сульфаниламидных препаратов. Однако начало эры антибактериальной терапии мы привыкли связывать с именем Александра Флеминга: в 1928 году в чашку для культивации бактерий, забытую на столе в его лаборатории, случайно попал плесневый гриб рода *Penicillium*, и Флеминг обратил внимание, что колонии микроба лизируются рядом с бляшкой плесени. Хотя, если обратиться к литературным источникам, выясняется, что до Флеминга пенициллин открывали несколько раз, правда, с меньшим успехом. За 60 лет до описываемых событий английский физиолог и по совместительству офицер медицинской службы баронет сэр Джон Бардон Сандерсон в своем докладе Кабинету Министров Великобритании упоминал о грибковой плесени, подавлявшей распространение «микрозимов» (так он называл бактерии) в тканях и жидкостях живых организмов. Спустя год, вдохновленный успехами своего коллеги, Джозеф Листер — профессор клинической хирургии Эдинбургского университета — посчитал, что *Penicillium glaucum* может неплохо послужить ему в качестве антисептика при проведении операций, и даже испытал его на пациентке. Пациентка выжила, однако Листер по какой-то причине тоже, как и Джон Бардон Сандерсон не опубликовал результаты своего эксперимента. С тех пор пенициллиум ещё не раз попадал в поле зрения учёных, систематически наблюдавших и описывавших его способность угнетать рост бактерий. Тем не менее, именно Флемингу с его настойчивостью удалось довести дело до конца [325]. Величайшее открытие Александра Флеминга одновременно послужило предпосылкой возникновения проблемы антибитикорезистентности на глобальном уровне. Фармацевтические компании разрабатывали и выпускали новые антибиотики в надежде на окончательное уничтожение инфекций, но с каждым новым препаратом появлялись новые лекарственно-устойчивые штаммы. Цитируя Р. Шнитцера

и Э. Грунберга: "История химиотерапии является одновременно историей устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам" [259].

В 2001 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) был принят и опубликован фундаментальный документ «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности» [514]. В этом документе предотвращение формирования и распространения антимикробной резистентности признано ВОЗ, странами Европейского Союза и Северной Америки в качестве глобальной проблемы и национального приоритета. В США с 1999 года проблема распространения антимикробной резистентности рассматривается как одна из угроз национальной безопасности [299]. В 2014 году на Всемирном Экономическом форуме в Давосе известный экономист барон Джим О'Нил, получивший задание от британского правительства на проведение масштабного исследования по проблеме антибиотикорезистентности, привел данные своего исследования – если человечество не начнет борьбу с устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, то к 2050 году мировая экономика будет терять \$100 трлн (7% от мирового ВВП), а супербактерии начнут уносить по 10 млн. жизней ежегодно, то есть каждые три секунды будет умирать один человек, а уровень смертности от антибиотикорезистентных штаммов превысит даже уровень смертности от онкозаболеваний [276]. В этом же исследовании Джим О'Нил сделал акцент на тех инфекциях и странах, уровень лекарственной устойчивости в которых уже сегодня наносит большой удар по здравоохранению и на тех, рост лекарственной устойчивости в которых представляет в ближайшем времени реальную угрозу для здравоохранения (в первую тройку таких стран была включена Россия по лекарственно-устойчивому туберкулёзу).

Что же касается истории развития проблемы антибиотикорезистентности во фтизиатрии - открытие Ваксманом и Шатцем стрептомицина в 1943 г. также ознаменовало начало новой эры эффективной

борьбы с туберкулезом, однако первые сообщения о приобретенной устойчивости к данному препарату появились уже в 1948 г. в публикации Crofton J., Mitchinson D.A. [307]. В последующие годы были открыты многие противотуберкулезные препараты. В 40-х годах использовали пара-аминосалициловую кислоту (Lehmann, 1943) [384] и тиацетазон (Domagk и соавт., 1946) [313]. В 1952 г. был создан изониазид – одновременно в США (W.Benson и соавт., J. Bernstein и соавт.) [282, 283] и в Германии (Domagk и соавт.) [314] в том же году были синтезированы пиразинамид (S.Kushner и соавт., M. Solotorovsky и соавт.) [377, 463] и циклосерин (Kurosawa) [376]. В 1956 г. был открыт этионамид (D. Libermann и соавт., Франция) [386], в 1957 г. – канамицин (H. Umezawa и соавт., Япония) [347, 488]. В 1959 г. был выделен капреомицин (J. Negt и соавт., Франция) [347], нашедший применение во фтизиатрии спустя несколько десятилетий. Наконец, в 60-х годах появился рифампицин (Oropolzer, Франция) [421] и этамбутол (J.Thomas и соавт., США) [480], позволившие временно преодолеть проблему лекарственной устойчивости на том этапе [441, 509]. В ходе внедрения новых противотуберкулезных препаратов было доказано, что при комбинированном применении ПТП наблюдается более значительный бактериостатический эффект и более медленное развитие ЛУ МБТ [28, 305]. Это наблюдение и легло в основу создания нового терапевтического режима, состоявшего из нескольких противотуберкулёзных препаратов [327, 404]. Впервые режим лечения туберкулёза комбинациями препаратов был применён в Эдинбурге (Великобритания) в 1959 году. На сегодня концепция полихимиотерапии общепризнана во всех странах мира [200, 222, 229, 230, 240, 265, 273, 351, 352, 403, 423, 452, 467, 471, 479, 486, 487, 502, 523, 532].

Однако, не смотря на внедрение в практику ряда высокоэффективных средств, и особенно изониазида и его производных, их действенность стала снижаться из-за появления случаев резистентности МБТ к препаратам данной группы [185]. В конце 80-х годов XX века были синтезированы

антибиотики группы фторхинолонов, часть из которых активна в отношении МБТ [399, 525]. Это в очередной раз внушило надежду на преодоление феномена лекарственной устойчивости, однако вскоре было описано появление резистентности и к этим препаратам.

В начале 90-х годов проблема лекарственно-устойчивого туберкулёза получила международное признание, когда вспышки туберкулеза, вызванного МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), были зарегистрированы в Соединенных Штатах Америки (США) и странах Европы среди ВИЧ – инфицированных больных [286, 296, 297, 332, 363, 462].

С 90х годов до настоящего времени было создано и внедрено в клиническую практику ещё несколько противотуберкулезных препаратов с оригинальным, отличным от существующих туберкулостатиков, механизмом действия (бедаквилин, деламамил, линезолид) и, тем не менее, проблема лекарственной устойчивости и связанная с ней недостаточная эффективность медикаментозного лечения остается неразрешённой.

Эксперты ВОЗ выделяют следующие виды ЛУ МБТ:

1. монорезистентность (mono - resistance)– устойчивость к одному ПТП;
2. полирезистентность(poly - resistance) – устойчивость к 2-м и более ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина;
3. множественная лекарственная устойчивость (МЛУ, MDR - multi drug resistance) – резистентность как минимум к сочетанию изониазида и рифампицина. Введение термина МЛУ специалистами ВОЗ имеет практическое значение, т.к. при этом выделяется резистентность к наиболее активным в отношении МБТ ПТП (изониазиду и рифампицину);
4. пре – ШЛУ (pre – XDR, pre - extensive drug resistance) – устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам/ или хотя бы к одному из следующих парентеральных препаратов: капреомицину, канамицину, амикацину.

5. широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ, XDR - extensive drug resistance) - резистентность МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и хотя бы к одному из следующих парентеральных препаратов: капреомицину, канамицину, амикацину.
6. экстремальная (тотальная) лекарственная устойчивость (XXDR – extremal drug resistance, TDR – total drug resistance) - лекарственная устойчивостью ко всем имеющимся в клиническом применении на современном этапе препаратам основного и резервного ряда.

При исследовании резекционного материала была описана так называемая скрытая лекарственная устойчивость, когда в каверне определяется резистентность к большему числу ПТП, чем в мокроте [38, 53, 54, 207, 213]. Таким образом, реально оценить резистентность МБТ при проведении консервативного лечения не всегда представляется возможным.

Важным является также выделение первичной и вторичной ЛУ МБТ. Первичная ЛР выявляется у впервые выявленных больных туберкулезом, ранее не принимавших ПТП, подразумевается, что больной заразился исходно резистентными МБТ [20, 72, 228, 439]. Вторичная (приобретенная) ЛУ наблюдается у больных с исходно чувствительными МБТ, у которых в процессе химиотерапии (более 1 месяца) формируются резистентные МБТ [24, 62, 138, 228, 353, 439].

Изучению причин формирования лекарственной устойчивости МБТ посвящено много отечественных и зарубежных исследований [59, 72, 138, 139, 191, 295, 322, 417, 436, 530, 533].

Наиболее частыми клиническими ошибками, способствующими развитию вторичной лекарственной устойчивости, являются: прерывистые курсы химиотерапии, отсутствие контроля за приемом ПТП, назначение менее 4 ПТП в интенсивную фазу химиотерапии, введение только одного нового препарата в случае неэффективности предшествующей схемы лечения [103, 114, 139]. Предшествующее неэффективное лечение считают

главным фактором риска развития МЛУ [22, 24, 113,153]. Существует также мнение, что причины формирования ЛУ в индустриально развитых странах более вероятно связаны с ошибками при разработке схем лечения; в слаборазвитых – с недостатком финансирования и применением менее эффективных, более дешевых лекарственных препаратов [448].

Лекарственная устойчивость формируется в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ, происходящих преимущественно при применении неадекватных схем химиотерапии. Эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов при наличии первичной лекарственной устойчивости, с последующей их заменой, а также прерывистые курсы терапии приводят к накоплению мутаций и являются основной причиной развития мультирезистентности [341, 508]. Ученые, занимающиеся современными проблемами мирового распространения лекарственно-устойчивых инфекционных заболеваний, отмечают, что те страны, которые используют рекомендации с эмпирическими режимами антибиотикотерапии, вынуждены эти рекомендации регулярно переписывать на протяжении последних нескольких десятилетий, так как последствием такой терапии является рост антибиотикорезистентности [333]. Сегодня в нашей стране, на основании выявленной с помощью лишь одного молекулярно-генетического скрининг-теста лекарственной устойчивости к рифампицину, при отсутствии данных о чувствительности ко всем остальным препаратам первого ряда, происходит сразу их замена на более слабые дорогостоящие и довольно токсичных резервные препараты (то есть практикуется эмпирический подход в выборе IV режима химиотерапии, назначаемого при МЛУ МБТ), что закреплено в федеральных методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания [174]. Хотя даже в официальной статистике информационного бюллетеня ВОЗ (октябрь 2017г.) указано, что из выявленных в мире за 2016 год 600 000 новых случаев ТБ с

устойчивостью к рифампицину только в 490 000 случаях был МЛУ-ТБ (то есть в 81,66%, а не в 100% случаев) [512].

К сожалению, длительная химиотерапия туберкулеза достаточно часто сопровождается лекарственными осложнениями и побочными реакциями [96, 258, 521]. В результате анализа данных публикаций за последние 15 лет, посвященных частоте лекарственных осложнений химиотерапии туберкулеза (таблица 1), выясняется, что при проведении химиотерапии, включающей ПТП I ряда, частота нежелательных реакций колеблется от 5,6 до 53,0%, при использовании резервных препаратов - от 18,3 до 98,4% [35, 68, 136, 212, 308, 337, 342, 361, 375, 387, 391, 492, 498, 499, 500, 524, 528].

Таблица 1. Частота лекарственных осложнений при лечении ПТП I ряда

| <b>Авторы, год публикации</b>               | <b>частота лекарственных осложнений при лечении ПТП I ряда (%)</b> |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Yee D., Канада, 2003г.[524]                 | 8,4                                                                |
| Gulbay B., Турция, 2005г.[342]              | 8,3                                                                |
| Вольф С.Б., Беларусь, 2006г. [35]           | 32,5                                                               |
| Gholami K., Иран, 2006г. [337]              | 53,0                                                               |
| Мишин В.Ю., РФ, Москва, 2007г. [136]        | 5,6                                                                |
| Javadi M., Иран, 2007г. [361]               | 45,1                                                               |
| Marra F., Канада, 2007г. [391]              | 30,0                                                               |
| VieiraD., Бразилия, 2008 г. [499]           | 49,1                                                               |
| Vaniyev E. V., РФ, Москва, 2008г. [492]     | 43,3                                                               |
| Vilarica A., Португалия, 2010г. [500]       | 12,5                                                               |
| Lorent N., Руанда, 2011г. [387]             | 26,0                                                               |
| Kurniawati F., Малазия, 2012г. [375]        | 15,8                                                               |
| Damasceno G., Бразилия, 2013г. [308]        | 41,5                                                               |
| Verma B., Индия, 2014 г. [498]              | 38,1                                                               |
| Данилов А.Н., РФ, Москва, 2015г. [68]       | 33,6                                                               |
| Zhang S., Китай, 2016г. [528]               | 22,1                                                               |
| Ташпулатова Ф. К., РФ, Москва, 2016 г.[212] | 27,5                                                               |

При проведении химиотерапии ПТП резервного ряда, по данным большинства публикаций (таблица 2), лекарственные осложнения возникали чаще [4, 32, 41, 118, 123, 125, 136, 163, 188, 208, 212, 216, 221, 277, 284, 288, 413, 444, 455, 482, 492, 518 ].

Таблица 2. Частота лекарственных осложнений при лечении ПТП резервного ряда

| <b>Авторы, страна, год публикации</b>              | <b>Частота лекарственных осложнений при лечении ПТП резерва(%)</b> |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Стрелис А.К., РФ, Томск, 2003г. [208]              | 89,1                                                               |
| Ливчане Э., РФ, Москва, 2003г. [124]               | 72,8                                                               |
| Nathanson E., 2004г. [413]                         | 80,0                                                               |
| Torun E., Турция 2005г, [482]                      | 69,2                                                               |
| Shin S., Томск 2007г. [455]                        | 73,3                                                               |
| Мишин В.Ю., РФ, Москва, 2007 г. [136]              | 42,9                                                               |
| Vaniyev E. V., РФ, Москва, 2008г. [492]            | 94,0                                                               |
| Власова Н.А., Архангельск, 2010г. [32]             | 90,0                                                               |
| Филинюк О.В., РФ, 2011 г. [221]                    | 85,6                                                               |
| Кривонос П.С., Беларусь, 2011г. [118]              | 21,3                                                               |
| Bloss E., Латвия, 2010г. [288]                     | 79,0                                                               |
| Sagwa E., Намибия, 2012г [444]                     | 45,1                                                               |
| Гельберг И.С., Беларусь, 2013г. [41]               | 82,1                                                               |
| Алгамбетова А.С., Казахстан, 2014г. [4]            | 38,0                                                               |
| Лепшина С.М., Украина, 2014г. [123]                | 18,3                                                               |
| Bhushan B., Индия, 2014г. [284]                    | 81,2                                                               |
| Павлова М.В., РФ, Санкт-Петербург, 2015г. [163]    | 33,6                                                               |
| Avong Y., Нигерия, 2015г. [277]                    | 44,0                                                               |
| Сафарян М.Д., Геворкян А.П., Армения, 2015г. [188] | 82,7                                                               |
| Wu S., Китай, 2016г. [518]                         | 57,3                                                               |
| Ташпулатова Ф. К., Узбекистан, 2016г. [212]        | 68,7                                                               |
| Токтогонова А.А., 2017г. [216]                     | 98,4                                                               |

В свою очередь, развитие побочных реакций на противотуберкулезные препараты создает угрозу для проведения полноценного курса химиотерапии, а перерывы в приеме противотуберкулезных препаратов приводят к снижению эффективности лечения больных туберкулезом и дальнейшему нарастанию степени резистентности.

## **1.2 Механизмы развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза**

В микробиологии трактовка ЛУ основана на популяционном подходе, и определяется как свойство отдельных изолятов, штаммов, субпопуляций расти и размножаться при концентрациях АБП, которые в стандартных условиях постановки теста подавляют основную часть популяции, а количественной характеристикой ЛУ служит МИК препарата. Развитие молекулярной генетики открыло возможности для изучения генов микобактерии туберкулеза, контролирующих лекарственную резистентность и механизмы ее развития. В царстве бактерий пусковым моментом для формирования лекарственной устойчивости является изменения генома бактериальной клетки. Это происходит в результате спонтанных мутаций в собственном генетическом материале или путем приобретения бактерией новой генетической информации посредством переноса мобильных детерминант лекарственной устойчивости – плазмид и транспозонов. Мутации приводят к модификации молекул, участвующих в биохимических процессах взаимодействия антибактериальных препаратов с микробной клеткой, в результате чего эффект препарата блокируется [190].

Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибиотикорезистентности можно подразделить на шесть групп [503, 358].

1. Модификация структуры чувствительных к действию антибиотиков мишеней. Структура мишеней действия АБП подвержена изменчивости в

результате спонтанных мутаций в кодирующих их генах или иных генетических событий. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП. Например, изменение структуры бактериальных гираз в результате мутаций опосредует резистентность к хинолонам, РНК-синтетаз-резистентность к рифампицину, пенициллинсвязывающих белков – к бета-лактамам, рибосом – к аминогликозидам и макролидам

2. Энзиматическая инаktivация АБП. Ферменты, опосредующие резистентность, могут разрушать активный центр препаратов ( $\beta$ -лактамазы) или вызывать их модификации, приводящие к утрате биологической активности (таким путем инаktivируются аминогликозиды, макролиды, левомицетин, клиндамицин). Такие механизмы инаktivации (ферментативного разрушения или модификации) существовали у бактерий, продуцирующих антибиотики, задолго до начала использования этих веществ в качестве медицинских препаратов. Вероятнее всего, они выполняли функции защиты бактерии-продуцента от собственного антибиотика. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней у человека. В отличие от антибиотиков, имеющих природное происхождение, химиотерапевтические препараты микробной клеткой, как правило, не инаktivируются.

3. Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс). Известны, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и АБП) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. Снижение проницаемости микробной стенки. Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп (одна из причин формирования полирезистентных штаммов). Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. Эффективность транспорта (как и эффективность эффлюкса) определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. Защита мишени. Защита мишени относится к наименее изученным механизмам антибиотикорезистентности. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с АБП, а с мишенью действия и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов.

Современные технологии молекулярно-генетических исследований, осуществление полногеномного секвенирования *M. tuberculosis* позволяют картировать мутации, связанные с устойчивостью ко всем известным ПТП. По последним данным насчитывается 65 генов, ассоциированных с ЛУ *M. tuberculosis* к основным и резервным ПТП, а также к препаратам, находящимся в I–III фазах клинических испытаний [272, 328, 354, 503, 530]. Все эти гены имеют хромосомную локализацию.

Горизонтальный перенос генов посредством плазмид и транспозонов, являющийся основным механизмом распространения антибиотикорезистентности среди многих других видов микроорганизмов, для микобактерий нехарактерен. Доминирующим путем формирования популяционной устойчивости *M. tuberculosis* считается селекция мутантных

особей, главным образом вследствие неадекватного лечения [530]. Чаще всего такая ситуация связана с отсутствием лабораторных данных по антибиотикорезистентности, а также перебоями со снабжением противотуберкулезными препаратами и низкой приверженностью пациентов к лечению. Еще более усугубляет проблему то, что сформировавшиеся в процессе лечения антибиотикорезистентные штаммы, способны далее распространяться в популяции; в этом случае пациенты изначально инфицируются ЛУ туберкулезом.

По данным разных авторов, в интактной микобактериальной популяции число клеток со спонтанными мутациями, детерминирующим ЛУ к различным ПТП, находится в соотношении от  $1 \times 10^2 - 10^4$  (к Z) до  $1 \times 10^7 - 10^9$  (к R), к Fq  $- 1 \times 10^5 - 10^6$  [219, 218, 226]. Число МБТ в очагах специфического воспаления составляет:  $10^4 - 10^7$  - в инфильтратах легочной ткани,  $10^7 - 10^9$  - в полостях распада,  $10^4 - 10^6$  - в лимфоузлах и других внелегочных очагах [400], что подразумевает присутствие  $\approx$  от 10 до 10 000 резистентных клеток возбудителя практически в любом очаге ТБ поражения. При воздействии ПТП чувствительная часть популяции подавляется, тогда, как устойчивые особи сохраняют жизнеспособность и размножаются. При этом микобактериальная популяция в очаге поражения проходит циклы «падения и подъема», в результате чего устойчивые особи становятся доминирующими в количественном отношении. Генетические детерминанты устойчивости закрепляются в последующих генерациях, формируется изолят (штамм) с резистентным гено- и фенотипом [301, 401, 437, 438].

Благодаря достижениям современной микробиологии и генетики механизмы развития лекарственной устойчивости к отдельным противотуберкулезным препаратам хорошо изучены.

#### Устойчивость к изониазиду

Около 60-70% устойчивых к изониазиду штаммов *M. tuberculosis* являются мутантами по гену *katG*, кодирующим каталазу-пероксидазу - активатор

лекарства, в позиции S315T [290, 529]. Кроме того, устойчивость к изониазиду проявляется в результате мутаций в гене *inhA*, продукт которого участвует в биосинтезе миколовой кислоты [501], как в структурной, так и в промоторной области гена *inhA* [382], а также в гене бета-кетоацил-АСР-синтетазы *KasA*, участвующей в элонгации жирных кислот. Ее инактивация приводит к накоплению предшественников насыщенных жирных кислот [394].

#### Устойчивость к рифампицину

Лекарственная устойчивость к рифампицину в основном (95% от всех RIFr изолятов) происходит в результате мутаций в определенном участке гена  $\beta$ -субъединицы ДНК-зависимой РНК полимеразы *groB* – рифампициновом кармане - регионе, определяющим устойчивость к рифампицину (RRDR, rifampicin-resistance determining region) [274]. Мутации устойчивости в гене *groB* влияют на функцию белка [266, 370]. Некоторые учёные считают, что устойчивость к рифампицину в большинстве случаев сопряжена с устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам, особенно с устойчивостью к изониазиду, а монорезистентность к рифампицину, в отличие от монорезистентности к изониазиду, выявляется гораздо реже. Устойчивость к рифампицину при использовании молекулярных методов диагностики они называют суррогатным маркером МЛУ ТБ [483].

#### Устойчивость к фторхинолонам

Мишенями фторхинолонов являются топоизомеразы II типа. Белки топоизомераз необходимы для реализации топологии комплекса ДНК-Белок при репликации, транскрипции и рекомбинации, и осуществляют введение двухцепочечных разрывов для распутывания петель ДНК [300]. Бактериальные клетки, как правило, содержат два класса топоизомераз II типа: ДНК-гираза и топоизомераза IV, но у *M. tuberculosis* существует только ДНК-гираза, которая является единственной мишенью для фторхинолонов и кодируется двумя генами *gyrA* и *gyrB* [393,395]. Чаще всего мутации

устойчивости к фторхинолонам происходят в регионе QRDR (quinolone-resistance-determining region) гена GyrA [475] и намного реже в QRDR регионе GyrB [428].

Устойчивость к аминогликозидам (стрептомицин, канамицин, амикацин) и капреомицину

Стрептомицин оказывает влияние на процесс синтеза белка. Стрептомицин связывается с 16S субъединицей рибосомы, ингибируя трансляцию и как следствие синтез белка. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к стрептомицину, обнаружены в гене 16S рРНК (*rrs*) и рибосомального белка S12, кодируемого геном *gpsL* [465]. Низкий уровень устойчивости к стрептомицину, также возникает из-за появления мутации в гене *gidB*, кодирующем консервативную 7-метил-гуанозин-метилтрансферазу, специфичную для 16S рРНК [511].

Канамицин и его производное – амикацин, как представители антибиотиков класса аминогликозидов, действуют на те же мишени что и стрептомицин, но устойчивость к ним достигается за счет других мутаций в генах *rrs* и *gpsL* [269]. Несмотря на то, что стрептомицин имеет ту же мишень, эффективность действия канамицина отличается от стрептомицина благодаря его химической структуре [346].

Капреомицин, хотя и относится к другому классу антибиотиков (циклические пептиды), тем не менее, объединяется в одну группу с аминогликозидами, поскольку также является ингибитором белкового синтеза. В исследованиях Suzuki и Taniguchi устойчивость к капреомицину связывалась с мутациями в гене, кодирующем 16S рРНК [469], однако позже было выявлено, что, помимо этого, резистентность к данному препарату может быть обусловлена модификацией специфичной для рРНК метилтрансферазы, кодируемой геном *tlyA*. Вследствие мутаций в этом гене происходит потеря метилазной активности фермента, и, следовательно, нарушается связывание неметилированной рРНК с антибиотиком [392].

На сегодняшний день имеются противоречивые данные о перекрестной устойчивости среди препаратов этой группы. Одно из первых исследований по данной проблеме, проведенное С. Tsukamura в 1975 году, свидетельствовало о наличии перекрестной устойчивости между канамицином и капреомицином [485]. Ряд дальнейших исследований подтвердили эту гипотезу, также выявив различную степень перекрестной устойчивости между канамицином и амикацином, между канамицином и капреомицином [269, 392]. Однако в 2003 году Krüüner с соавторами было продемонстрировано существование штаммов *M. tuberculosis* с расходящимися показателями чувствительности к амикацину и канамицину [371]. Отсутствие перекрестной устойчивости между двумя этими препаратами у ряда штаммов говорит о существовании других механизмов, определяющих устойчивость в данной ситуации. Более детальные исследования показали, что причиной устойчивости к канамицину может быть наличие мутаций в промоторе гена *eis*, который кодирует специфичную ацетилтрансферазу. Суперэкспрессия этого гена приводит к значительному повышению в клетке концентрации фермента, способного ацетилировать и, тем самым, инактивировать антибиотик. Несмотря на то, что продукт гена *eis* обладает некоторой активностью и в отношении амикацина, штаммы, несущие мутации в этом гене сохраняют чувствительность к нему. Таким образом, мутации в гене *eis* обеспечивают устойчивость только к канамицину [526]. Такие штаммы широко распространены в России и странах Прибалтики, где канамицин широко используется как для терапии туберкулеза, так и других инфекций [371,294]. Основной причиной расходящихся данных по перекрестной ЛУ среди препаратов этой группы, видимо, является генетическая неоднородность циркулирующих в разных регионах штаммов, которая подразумевает различную частоту встречаемости мутаций в тех или иных генах, что, в свою очередь, может определяться различиями в применяемых схемах лечения больных туберкулезом.

### Устойчивость к пиразинамиду

Преимуществом пиразинамида является способность влиять на dormantные клетки, персистирующие в кислой среде макрофагов [400]. Пиразинамид является про-лекарством, структурным аналогом никотинамида, и для осуществления своей функции должен преобразоваться в пиразиновую кислоту (POA) с помощью фермента пиразинамидазы, кодируемой геном *rncA* [449]. Было обнаружено, что около 97% всех случаев пиразинамид-устойчивости обусловлено мутациями в гене *rncA* [349]. В работе [454] установлена мишень пиразиновой кислоты – рибосомальный белок S1, кодируемый геном *gpsA*, вовлеченный в процессы трансляции и транскрипции при спаривании субъединиц рибосомы. Пиразиновая кислота связывается с 30S рибосомальным белком S1 и ингибирует процесс транскрипции, который необходим для синтеза белка. [415]. Именно мутации в гене *gpsA*, приводили к образованию 3% пиразинамидустойчивых изолятов *M. tuberculosis*. Также за осуществление устойчивости к пиразинамиду отвечают мутации в гене *panD*, кодирующем пантоат-β-аланин [311], и, возможно, в гене *hadC* (β-гидроксиацилацил дегидратаза транспортер) [527].

### Устойчивость к этамбутолу

Этамбутол препятствует синтезу арабиногалактанов в клетке микобактерий, тем самым нарушая формирование клеточной стенки [473]. Мишенью данного антибиотика является фермент арабинозилтрансфераза, кодируемый геном *embB*. У *M. tuberculosis* *embB* вместе с *embC* и *embA* организованы и функционируют как оперон, продуктами которого являются трансмембранные белки, в значительной степени схожие между собой по аминокислотной последовательности. Мутации в данном кластере генов (чаще в *embB*, реже в *embC*) и являются причиной возникновения устойчивости к этамбутолу [478]. Наиболее клинически значимой представляется мутация в кодоне 306 гена *embB*, которая встречается у 68% всех резистентных изолятов [466]. Однако около 35% устойчивых к

этамбутолу штаммов не несут мутаций в кластере генов *embCAB*, что позволяет предположить возможность существования других механизмов формирования устойчивости к этому препарату [270].

#### Устойчивость к бедаквилину

бедаквилин – это синтетический антибиотик, относящийся к группе диарилхинолонов (не связан с фторхинолонами). Интересной особенностью данного препарата является то, что это первое лекарство за 40 лет существования противотуберкулезной терапии с принципиально новой мишенью. Активность препарата направлена на ингибирование микобактериальной АТФ-синтазы (основной мишенью была установлена C-субъединица F1FO-АТФ-синтазы (ген *atpE*), а также ε-субъединица F1FO-АТФ-синтазы (ген *atpC*) [275; 286]. Препарат, после прохождения клинических испытаний стал доступным в 2012 году и включен в список препаратов 2 ряда противотуберкулезной химиотерапии [309]. Несмотря на столь не продолжительный период использования бедаквилина, уже известны механизмы устойчивости к данному препарату. Существует доказанный механизм устойчивости, реализующийся через мутации в гене *atpE* [451] и с помощью гена *Rv0678*, регулирующего экспрессию клеточного транспортера *MmpS5-MmpL5* [275, 343]. Стоит также отметить, что появление различных мутаций в непосредственной мишени лекарства приводит к повышению МИК бедаквилина в 8-133 раза, а появление мутаций в системе клеточного транспортера *MmpS5MmpL5* всего в 2-8 раз [275, 435].

### **1.3 Методы определения лекарственной устойчивости микобактерий.**

Своевременное определение лекарственной устойчивости, по мнению подавляющего большинства фтизиатров, является важнейшим условием назначения адекватного режима химиотерапии [3, 21, 55, 56, 66, 77, 83, 98, 99, 104, 129, 130, 155, 156, 184, 192, 196, 201, 218, 219, 227, 231, 235, 236, 239, 318, 488].

Существующие на сегодняшний день методы определения ЛЧ можно разделить на две группы: фенотипические (культуральные методы с использованием плотных и жидких питательных сред) и генотипические (молекулярно-генетические методы (МГМ)).

### **1.3.1. Культуральные методы определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза.**

Для определения ЛЧ МБТ в лабораторной практике обычно применяют широко апробированные стандартные методы, наиболее распространенными из которых являются метод пропорций и метод абсолютных концентраций. Метод пропорций. В микробиологических лабораториях большинства стран мира используется метод пропорций, предложенный в 1963 г. Канетти и детализированный в 1985 г. Миддлбруком. Данный метод основан на сравнении количества выросших колоний на среде с препаратом и на среде без препарата с различными концентрациями бактериальной суспензии. Для этого суспензию микобактерий, содержащую 1 мг/мл полувлажного веса микобактерий, разводят до концентрации  $1 \times 10^4$  и  $1 \times 10^6$ . Оба разведения суспензии засевают на питательную среду без препарата и на набор сред с разными препаратами. Штамм считается устойчивым в том случае, если число выросших колоний на среде с препаратом составляет более 1%. Это дает возможность вычислить процент жизнеспособной популяции при определенной концентрации препарата и определить соотношение устойчивых и чувствительных особей МБТ в исследуемой культуре. Для метода пропорций используется международная питательная среда Левенштейна-Йенсена. Результаты теста учитывают на 28-й день (для устойчивых штаммов) и на 40-й день (для чувствительных штаммов) после посева микобактериальной суспензии [837]. Метод пропорций более трудозатратный по сравнению с методом абсолютных концентраций. Кроме того, манипуляции с разведением микобактериальной суспензии повышают риск внутрилабораторного инфицирования персонала.

Метод абсолютных концентраций. В лабораториях России и некоторых других стран для определения ЛЧ МБТ широкое применение нашел метод абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена, который официально утвержден Приказом МЗ РФ № 109. Принцип метода состоит в определении концентрации ПТП, ингибирующих рост культуры МБТ при выращивании их на плотных питательных средах с различным содержанием ПТП [173]. Для различных препаратов установлена определенная концентрация, при которой наблюдают размножение критической доли микобактериальной популяции. Эти концентрации носят название «критические». В качестве критерия ЛУ используют величину роста популяции МБТ на питательной среде с препаратом в критической концентрации [172]. В большинстве случаев этот метод применяется для непрямого определения ЛЧ и позволяет исследовать любое количество МБТ в диагностическом материале, поскольку для определения ЛУ используются штаммы МБТ, предварительно выделенные на питательных средах. Так как сроки выделения возбудителя на питательных средах составляют не менее 1 – 1,5 месяцев, результаты определения ЛУ указанным методом обычно получают не ранее, чем через 2 - 3 месяца после посева материала. Культура считается чувствительной к той концентрации ПТП, которая содержится в среде, если число колоний микобактерий, выросших на пробирке с препаратом, не превышает 20, а посевная доза соответствует 10 миллионам микробных тел. Культура расценивается как устойчивая к данной концентрации ПТП только при наличии на пробирке с этой концентрацией 20 и более колоний при обильном росте в контрольной пробирке, не содержащей ПТП [173]. К разновидности метода абсолютных концентраций относится ускоренный нитратредуктазный метод, разработанный в ЦНИИТ РАМН. Метод позволяет сократить сроки тестирования ЛЧ МБТ к ПТП до 8 - 12 суток за счет использования биохимической реакции, выявляющей ферментативную активность

жизнеспособных микобактерий при отсутствии видимого роста культуры. Принцип метода заключается в известной способности МБТ восстанавливать нитраты в нитриты. При добавлении реактива Грисса в пробирку, где имеется рост МБТ, происходит нитратредуктазная реакция, приводящая к изменению цвета реактива Грисса и питательной среды с конденсатом [56, 171]. Совпадение результатов при использовании традиционного и ускоренного методов определения ЛЧ МБТ составляет 96,6% [56,87]. Таким образом, нитратредуктазный метод определения ЛЧ МБТ является достаточно точным и не уступает по чувствительности традиционному методу абсолютных концентраций, обеспечивая полноценное определение спектра ЛУ.

Метод коэффициента устойчивости. Сущность метода заключается в определении минимальной ингибирующей концентрации ПТП для клинических штаммов МБТ и соотношения минимальной ингибирующей концентрации тех же препаратов для заведомо чувствительного лабораторного штамма микобактерий (как правило, H37Rv). Это самый трудозатратный и дорогостоящий метод, так как требует использования большого количества пробирок с питательной средой, поэтому он применяется в основном в научных исследованиях [87].

В настоящее время традиционная микробиологическая диагностика ЛУ МБТ к ПТП на плотных питательных средах требует длительного времени и больших трудозатрат, что существенно удорожает метод и делает невозможным стандартизировать методологию приготовления яичных сред. Частично это связано с тем, что в зависимости от условий содержания и питания кур в птицеводческих хозяйствах яйца для питательных сред могут отличаться как по размерам, так и по содержанию и качеству желтка, который, в свою очередь, может оказать существенное влияние на скорость роста МБТ на питательной среде [142].

За последнее десятилетие современный диагностический арсенал значительно расширился за счет ускоренных культуральных методов. В настоящее время для сокращения сроков выращивания МБТ и ускоренного определения ЛУ широко применяются методы с использованием жидких питательных сред и автоматизированных систем: BACTEC 460 MTB system (Becton Dickinson), BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson), BACTEC 9000 MB (Becton Dickinson), MB/BacT (Organon Teknika), BacT/Alert 3D (BioMerieux), VersaTREK и другие. Указанные системы осуществляют постоянный компьютерный мониторинг роста бактериальной популяции в обогащенной жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 и сигнализируют о накоплении минимального количества микроорганизмов. Кроме сокращения времени диагностики, системы обладают высокой воспроизводимостью и, следовательно, внедрение их в лабораторную практику позволяет повысить качество диагностики [56]. Применение автоматизированных систем максимально стандартизирует методику, так как реактивы для пробоподготовки и компоненты питательных сред производят в заводских условиях на контролируемом производстве. Однако широкое применение культурального метода с использованием автоматизированных систем затруднено из-за дорогостоящего оборудования и питательных сред. BACTEC 460 MTB system - первая полуавтоматическая тест-система на жидких средах, позволяет получить результат ЛЧ МБТ в срок 18-30 дней (2-3 недели – выделение МБТ и следующие 4-7 дней - определение ЛЧ). Система использует жидкую среду Middlebrook 7H12. Рост МБТ в ней определяется путем регистрации уровня радиоактивно меченного CO<sub>2</sub>, который образуется в процессе микробной утилизации субстрата с пальмитиновой кислотой, содержащей радиоактивный <sup>14</sup>C. Степень накопления МБТ определяется с помощью индекса роста в среде с известной концентрацией ПТП. В индустриально развитых странах система BACTEC 460 получила широкое распространение и стала своеобразным референс-методом для вновь

создаваемых систем бульонного культивирования [345,430]. При очевидных достоинствах радиометрическая система BASTEC 460 имеет ряд недостатков – таких, как полуавтоматический мониторинг роста культуры, значительная трудоемкость операции, работа с радиоизотопами и необходимость утилизации радиоактивных отходов. Для их преодоления в середине 90-х годов прошлого столетия была предложена более совершенная технология флуоресцентной регистрации роста микроорганизмов, которая легла в основу разработки автоматической системы BASTEC MGIT 960.

BASTEC MGIT 960 работает на принципах технологии MGIT, которая содержит модифицированную среду Миддлбрук 7H9 с входящим в нее флюоресцентным индикатором роста (трис-4,7-дифенил-1,10-фенантролина рутениумхлоридпентагидрат), заключенным под силиконом на дне пробирки и погашенным высокой концентрацией кислорода, растворенного в среде. В процессе развития микробная популяция активно поглощает кислород, что приводит к высвобождению флюоресцентного компонента, который начинает светиться при ультрафиолетовом облучении. Увеличение микробной популяции сопровождается усилением свечения, интенсивность которого можно оценить при помощи трансиллюминатора или портативного светоизмерительного прибора Micromgit, контроль над материалом осуществляет встроенный в прибор компьютер. Ускоренный рост кислотоустойчивых бактерий обеспечивается дополнительным внесением жидкой обогатительной добавки (олеиновая кислота, альбумин, декстроза и каталаза). Для предотвращения контаминации добавляется смесь пяти антибиотиков, которые вносятся в индикаторную пробирку перед посевом. Штамм считается резистентным, если рост детектируется в контрольной пробирке и в пробирке, содержащей ПТП. Детекция занимает от 3 до 14 дней, вместе с тестом на ЛЧ от 24 до 30 дней. Одна из коммерчески доступных систем MB/BacT была запатентована голландской фирмой Organon Teknika в 1995 г. Она представляет полностью автоматическую систему (постоянный

мониторинг сигнала роста) с быстрой неинвазивной колориметрической CO<sub>2</sub>-детекцией. Уникальные MB/VacT флаконы содержат придонный сенсор, изменение цвета которого наблюдается при закислении среды вследствие микробного метаболизма, что регистрируется компьютером. Положительный результат, свидетельствующий о росте МБТ, регистрируется системой в течение 2-3 недель, отрицательный – 42 дней. Время теста на определение ЛЧ занимает 9 дней. При использовании данной системы отсутствуют необходимость в радиоизотопах и риск кроссконтаминации при регистрации результатов. Другим более совершенным представителем вышеописанного семейства является система нового поколения VacT Alert 3D, которую представляет компания BioMerieux.

Таким образом, применение бактериологических методов для определения ЛЧ МБТ имеет основной недостаток – длительность проведения анализа. Применение автоматизированных аппаратов с жидкими средами позволяет сократить время определения ЛУ МБТ, однако себестоимость анализа достаточно высока, также необходимо подтверждение специфичности роста МБТ, полученного на жидкой среде [292].

### **1.3.2. Молекулярно-генетические методы определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза**

Задачи МГМ определения ЛЧ или ЛУ МБТ сводятся к выявлению специфических полиморфизмов (мутаций в определенных нуклеотидных последовательностях известных генов), найденных у резистентных микобактерий и отсутствующих у чувствительных штаммов МБТ [31, 42, 226, 405]. Основные методы основаны либо на прямом прочитывании (секвенировании) этих последовательностей после амплификации, либо на гибридизации биотин-меченых фрагментов ДНК, амплифицированных в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК-зондами. Оба варианта предполагают выявление замен в нуклеотидных последовательностях,

которые при использовании ДНК-зондов приводят к отсутствию или неполноценной гибридизации [31].

Методы, основанные на секвенировании. Секвенирование – это «золотой стандарт» поиска альтераций в геноме организмов, который заключается в расшифровке последовательности нуклеотидов, составляющих ДНК. Метод позволяет не только точно локализовать мутацию в исследуемой последовательности нуклеотидов, но и определить ее тип [164]. В последние годы происходит настоящий «бум» в развитии этой технологии – появляются «настольные» приборы для полногеномного секвенирования, позволяющие за 1 рабочий день расшифровать весь геном организма. Однако расходные реагенты для такого анализа слишком дороги. При условии снижения стоимости анализа секвенирование может стать незаменимым инструментом не только в научных исследованиях, но и в клинической лабораторной практике.

Методы, основанные на ПЦР. Заключаются в считывании нуклеотидных последовательностей ДНК хорошо изученных генов, ответственных за ЛУ. ПЦР в режиме реального времени (аллель-специфическая ПЦР). Расшифровка специфических участков ДНК позволяет установить определенные точки мутаций, которые приводят к изменениям структуры рецептора лекарственного агента и потере ЛЧ МБТ. Если анализируемый образец не содержит мутаций, то будет идти ПЦР с прямым и обратным праймерами, не мечеными и не содержащими мутаций, и нарастание флюоресценции будет наблюдаться только по флюорофору гибридизационного зонда. Если образец содержит мутацию, то нарастание флюоресценции будет наблюдаться по флюорофору гибридизационного зонда, и по флюорофору 5'-флюоресцентно-меченного аллель-специфичного праймера, который будет встраиваться вместо обычного праймера, не содержащего мутации. Преимуществами данной технологии являются: значительное снижение времени проведения анализа, удешевление анализа,

снижение риска контаминации, высокая чувствительность и возможность получить информацию о присутствии в образце смешанных популяций микобактерий (ЛЧ и ЛУ). На сегодняшний день метод ПЦР в реальном времени является самым быстрым методом, так как результат можно проанализировать непосредственно по окончании реакции, не проводя электрофореза, гибридизации или еще одной стадии ПЦР. Время определения - 3 часа (включая выделение ДНК) [30]. На российском рынке данная методика представлена в наборах фирмы «Синтол» (Россия), которые обеспечивают определение мутаций в генах, ответственных за возникновение устойчивости к изониазиду и рифампицину (набор «Амплитуб-МЛУ-РВ»). Также существует набор на выявление мутаций в генах, отвечающих за ЛУ к этамбутолу, аминогликозидам, циклическим пептидам и фторхинолонам. Сопоставление данных о ЛЧ МБТ, полученных при помощи ПЦР в реальном времени, с результатами бактериологического исследования методом абсолютных концентраций и с помощью системы Bactec выявило конкордантность методов в среднем в 94% и 90%, соответственно [31].

SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) - метод анализа конформационного полиморфизма ДНК основан на регистрации различий в электрофоретической подвижности одноцепочечных ДНК, одинаковых по величине, но различающихся вследствие нуклеотидных замен по пространственной организации молекул. Метод состоит из двух этапов: на первом этапе проводят амплификацию искомого фрагмента гена, на втором этапе полученные ампликоны разделяют при помощи вертикального электрофореза в высокоразрешающем полиакриламидном геле при пониженной температуре [195]. ПЦР-SSCP позволяет быстро детектировать наличие резистентности к рифампицину и изониазиду. С помощью этого метода можно выявить мутацию, но для определения ее типа необходимо проводить секвенирование или иметь контрольные штаммы МБТ с известными мутациями в исследуемых кодонах.

DGGE (Denaturation Gradient Gel Electrophoresis) - метод денатурирующего градиентного гель-электрофореза — основан на зависимости свойств денатурации небольших двухнитевых молекул ДНК от их нуклеотидной последовательности, а точнее - от соотношения А-Т и Г-Ц-пар в исследуемых фрагментах [189]. В отличие от SSCP, он пригоден для анализа более крупных амплифицированных фрагментов ДНК. При исследовании фрагментов до 600 п.н. эффективность выявления мутаций этим методом достигает 95%. Принцип метода ПЦР-гетеродуплексного анализа (ГДА) основан на сравнении электрофоретической подвижности гетеродуплексов, полученных при гибридизации соответствующих участков ДНК референс-штамма H37Rv и изучаемого штамма. Электрофорез проводят в полиакриламидном геле. Вероятность определения точечных мутаций этим способом на фрагментах ДНК менее 300 п.н. достигает 80 - 90%. Детекция мутаций осуществляется как изотопными, так и неизотопными методами [194].

Система GeneXpert позволяет проводить анализ на наличие *Mycobacterium tuberculosis* и ее резистентности к рифампицину при помощи теста Xpert MTB/RIF (Cepheid, США). Тест Xpert MTB/RIF является полуколичественной гнездовой ПЦР в реальном времени *in vitro*. GeneXpert включает автоматизированную обработку образцов, амплификацию нуклеиновых кислот и определение интересующей последовательности в простых или сложных образцах с использованием методов ПЦР в реальном времени и ПЦР с обратной транскриптазой. Система состоит из диагностического устройства, персонального компьютера, сканера штриховых кодов и программного обеспечения для проведения тестов и просмотра их результатов. Результаты обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза с одновременным определением лекарственной чувствительности к рифампицину могут быть получены в течение 2,5 часов. Еще одним достоинством данной технологии является отсутствие

необходимости в полноценной ПЦР-лаборатории и специально обученном персонале. Однако пропускная способность метода небольшая: параллельно этим методом может быть исследовано от 2 до 16 образцов мокроты [287, 481]. Биологические микрочипы (биочипы) представляют собой упорядоченные библиотеки олигонуклеотидных зондов, нанесенные с помощью роботов или синтезированные *in situ* на поверхности твердой подложки (стекло, нейлоновая мембрана, силикон или пластик) таким образом, что каждый элемент такого микрочипа содержит индивидуальный зонд с известной последовательностью [8]. Оригинальный подход к созданию биочипов, разрабатываемый Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ООО «Биочип») с 1988 года, ориентирован на определение последовательности ДНК новым методом секвенирования путем гибридизации с библиотекой иммобилизованных олигонуклеотидных зондов. Сущность метода заключается в том, что олигонуклеотидные зонды иммобилизованы не на поверхности подложки, а в трехмерном объеме гидрофильного геля. Подобный подход обладает целым рядом преимуществ. Во-первых, емкость трехмерных ячеек в отношении иммобилизованного олигонуклеотида гораздо выше, чем при двумерной иммобилизации, что значительно повышает чувствительность анализа. Во-вторых, для иммобилизации используются индивидуальные высоко очищенные олигонуклеотиды, в то время как при синтезе олигонуклеотидов *in situ* только 40% (при длине 10 оснований) или 15% (при длине 20) от иммобилизованных олигонуклеотидов будут полноразмерными. Таким образом, предварительная очистка олигонуклеотидов позволяет значительно улучшить надежность определения последовательности, снижает себестоимость и дает возможность интерпретировать результаты гибридизации с использованием аппаратнопрограммных комплексов, стоимость которых на порядок ниже, чем зарубежных аналогов [8]. Результаты гибридизации регистрируют на портативном анализаторе

биочипов – «Чипдетекторе» с соответствующим программным обеспечением [195].

Для определения ЛЧ МБТ было разработано два варианта биочипов: «ТББиочип» - инструмент для детекции МБТ (определение генетического маркера IS6110) с одновременным определением чувствительности МБТ к рифампицину и изониазиду (выявление наиболее значимых мутаций в генах *groV* (27 типов), *katG* (11), *inhA* (5) и *ahpC* (5)) и «ТБ-БИОЧИП-2» - инструмент для определения ЛЧ МБТ к фторхинолонам (выявление 9 типов значимых мутаций в гене *gyrA*) [9]. Время определения - 9-24 часа (2-3 рабочих дня, учитывая 6-часовой рабочий день). Результаты определения ЛЧ МБТ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, полученные при помощи метода биочипов, обладают высокой степенью корреляции с результатами определения ЛЧ к ПТП традиционным методом и могут быть получены в значительно более короткие сроки. По данным литературы, детекция ЛЧ МБТ в клинических образцах при помощи гибридизации на биочипах хорошо коррелировала с результатами бактериологических тестов [8,27].

Line probe assay (Lipa) - метод, основанный на принципе твердофазной множественной обратной гибридизации. В основе метода лежит ПЦР с биотинилированными праймерами, ограничивающими участки генов, в которых возможно возникновение искомых мутаций. После получения ампликонов проводят множественную обратную гибридизацию на стриповых мембранах-полосках, на которых иммобилизованы искусственно синтезированные нуклеотиды, содержащие или не содержащие мутации. В зависимости от того, содержит ли выделенная ДНК мутации или нет, ампликоны будут гибридизоваться с олигонуклеотидами с мутациями или без. После гибридизации следуют процедуры отмывки от несвязавшихся продуктов и проявление гибридизационных полос, окрашенных в пурпурный или коричневый цвет. Результат считывается вручную или автоматически в специальном анализаторе. Время получения результата - 1-2 дня (6 часов)

[280, 493, 494]. На российском рынке технология представлена германской фирмой Hain Lifescience (Hain-тесты). Фирма выпускает тесты на определение мутаций, ответственных за возникновение устойчивости к рифампицину и изониазиду (GenoType®MTBDRplus), а также этамбутолу, фторхинолонам и аминогликозидам (GenoType®MTBDRsl). Также данный метод используют в коммерческих наборах INNO-Lipa, производимых фирмой «INNOGENETICS» (Бельгия). По литературным данным результаты сравнения данных о ЛУ МБТ, полученные методом абсолютных концентраций и Hain-тестов, а также методом биочипов и Hain-тестов совпадают в большом проценте случаев [104]. Метод идеально подходит для определения мутаций для большинства штаммов МБТ, но он не детектирует вставки, делеции и мутации в регионах, которые не покрываются используемыми зондами. Поэтому данный метод может быть использован как скрининговый, но отрицательный результат должен быть проверен другими методами [291].

Молекулярно-генетические методы определения ЛЧ МБТ по скорости получения результатов стоят на первом месте. Тем не менее, полностью отказаться от микробиологических методов определения ЛЧ пока невозможно, так как не для всех ПТП найдены генетические механизмы формирования ЛУ. К тому же, высокую сходимость с результатами фенотипической ЛЧ показали молекулярные тесты на ЛЧ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, однако, что касается этамбутола, аминогликозидов и циклических пептидов, молекулярные методы оказались менее точными, совпадения не превыш 50-80%. Также в некоторых образцах возможно присутствие нескольких штаммов МБТ, обладающих различной ЛУ к ПТП. Правильно их идентифицировать позволит только одновременное тестирование несколькими методами, одним из которых должен быть молекулярно-биологический, другим – традиционный бактериологический с использованием различных концентраций ПТП. Кроме того, результаты,

полученные при одновременном применении нескольких подходов, могут оказаться полезными для изучения зависимости минимальной ингибирующей концентрации ПТП от мутации, определяющей резистентность [194].

#### **1.4 Результаты консервативного лечения МЛУ и ШЛУ – туберкулеза органов дыхания**

Необходимо отметить, что в настоящее время отмечается не только увеличение числа больных ЛУТ, происходит изменение самой структуры ЛУ, если в начале истории применения ПТП наиболее часто встречалась монорезистентность МБТ к ПТП, то на современном этапе наблюдается значительный рост числа больных полирезистентным и МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, что напрямую связано с длительным использованием основных и резервных препаратов, и с отсутствием достаточного количества новых эффективных ПТП. Меняется и патоморфоз лекарственно-устойчивого туберкулеза с увеличением числа прогрессирующих и остропрогрессирующих форм туберкулеза [1, 36, 58, 74, 84, 91, 101, 175]. По данным CDC (центр по контролю за инфекционными заболеваниями) в 2006 г. случаи XDR-TB были зарегистрированы в 17 странах [397]. По подсчетам ВОЗ каждый год в мире появляется около 27000 вновь заболевших XDR-TB. Только 27% больных данной группы были вылечены, а большинство случаев закончились гибелью больных. На 2008 год уже в 45 странах мира выявлены и подтверждены случаи ШЛУ-туберкулеза, в 2012 году – в 84, в 2014 - 92, в 2015 - в 105 странах и в 2016 - в 121 стране [508, 512, 513, 517].

С момента возникновения МЛУ/ШЛУ туберкулеза и до настоящего времени проблема повышения эффективности лечения остается крайне актуальной. В РФ в 2013 году эффективность лечения больных с МЛУ МБТ составила 38,1%, с ШЛУ МБТ - 26,2% [202]. Мировая статистика также показывает невысокую эффективность лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза. По

данным когорты 2013 г., полученным из 130 стран, успешно завершили курс лечения только 52% больных МЛУ - туберкулезом и 28% - с ШЛУ - туберкулезом [25]. В 2014 году по данным ВОЗ глобальный показатель успешного лечения МЛУ туберкулеза не превысил 54%, а эффективность лечения ШЛУ – туберкулеза не вышла за пределы 30% [512]. Предшествующие надежды и планы ВОЗ получить к 2015 году мировые показатели эффективного лечения МЛУ туберкулеза порядка 75-90% не оправдались. По современной оценке ситуации экспертами ВОЗ в случае наличия у больного МЛУ МБТ риск умереть от туберкулеза составляет не менее 40%.

В таблице 3, рисунках 1 и 2, приведенных ниже, представлен мета-анализ по результатам лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза, основанный на данных из 47 публикаций. К сожалению, в настоящее время отсутствуют данные, включающие рандомизированные многоцентровые исследования с непосредственными и отдалёнными результатами консервативного лечения пациентов, страдающих МЛУ/ШЛУ туберкулёзом органов дыхания. Также существенным недостатком является и то, что в подавляющем большинстве зарубежных публикаций по результатам терапевтического лечения авторы в качестве оценочного критерия эффективности указывают только уровень абацилирования больных, а частоту ликвидации каверн не учитывают вовсе [383]. Ещё одним недостатком почти всех публикаций является отсутствие в них сведений о том, включены ли в работу оперированные больные, и насколько хирургическое лечение повлияло на итоговую эффективность. По результатам мета - анализа средняя непосредственная эффективность противотуберкулёзной терапии, включающей современные препараты и режимы по критериям ВОЗ у пациентов с МЛУ туберкулезом составила 58,3%. Эксперты ВОЗ считают, что для успешного в эпидемиологическом плане решения проблемы МЛУ и ШЛУ туберкулеза необходимо добиваться излечения не менее 75% МЛУ и ШЛУ – туберкулеза [513].

Таблица 3. Результаты химиотерапии МЛУ туберкулеза органов дыхания

| Авторы, страна, год публикации          | Число<br>больных | из них<br>с ШЛУ<br>а.ч. (%) | из них с<br>ВИЧ-инф.<br>а.ч. (%) | Успешное<br>лечение*<br>а.ч. (%) | Неблаго-<br>приятный<br>исход а.ч. (%) |
|-----------------------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| Meressa D., Эфиопия, 2015г. [396]       | 612              | н/д                         | 133(21)                          | 481(79)                          | 95(15)                                 |
| Kempker R., Грузия, 2015г. [365]        | 141              | 9(6)                        | 6(4)                             | 79(50)                           | н/д                                    |
| Gegia M., Грузия, 2012г. [365]          | 380              | н/д                         | 5(10)                            | 201(53)                          | 179(47)                                |
| Miller A., Россия, 2012г. [398]         | 407              | 20(5)                       | н/д                              | 247(61)                          | 160(39)                                |
| Kwak N., Южная Корея, 2015г. [379]      | 123              | 26(21)                      | н/д                              | 103(83)                          | 18(15)                                 |
| Leimane V., Латвия, 2005г. [385]        | 204              | н/д                         | 1(0,5)                           | 135(66)                          | 69(34)                                 |
| Loveday M., ЮАР, 2015г. [388]           | 1549             | н/д                         | 1104(71)                         | 866(56)                          | 661(43)                                |
| Seddon J., ЮАР, 2012г. [450]            | 111              | 5(5)                        | 43(39)                           | 82(74)                           | 14(13)                                 |
| Duraisamy K., Индия, 2014г. [319]       | 179              | н/д                         | 1(0,6)                           | 112(63)                          | 66(37)                                 |
| Dheda K., ЮАР, 2010г. [310]             | 174              | 174(100)                    | 82(47)                           | н/д                              | 62(36)                                 |
| Kvasnovsky C., ЮАР, 2011г. [378]        | 206              | 206(100)                    | 108(52)                          | н/д                              | 95(46)                                 |
| Shan N., США, 2008г. [453]              | 83               | 83(100)                     | 31(37)                           | 33(40)                           | 26(31)                                 |
| Elliot E., Южная Африка, 2014г. [321]   | 272              | 27(10)                      | 93(34)                           | 113(42)                          | 155(57)                                |
| Kuaban C., Камерун, 2015г. [372]        | 150              | н/д                         | 30(20)                           | н/д                              | н/д                                    |
| Brust J., ЮАР, 2010г. [293]             | 1209             | н/д                         | 362(30)                          | 526(44)                          | 683(56)                                |
| Van Altena R., Нидерланды, 2015г. [489] | 113              | 4(4)                        | 14(12)                           | 89(79)                           | 17(15)                                 |
| O'Donnel M., ЮАР, 2009г. [416]          | 60               | 60(100)                     | 43(72)                           | н/д                              | 31(52)                                 |
| Oladimedji O., Нигерия, 2014г. [419]    | 162              | н/д                         | 28(17)                           | н/д                              | 24(15)                                 |
| Hicks R., ЮАР, 2014г. [348]             | 84               | 6(7)                        | 64(76)                           | 66(79)                           | 18(21)                                 |
| Ahmad N., Пакистан, 2015г. [266]        | 196              | н/д                         | н/д                              | 136(69)                          | 45(23)                                 |
| Phuong N., Вьетнам, 2016г. [431]        | 1380             | н/д                         | 53(4)                            | 1008(73)                         | 196(41)                                |
| Akshata J., Индия, 2016г. [268]         | 69               | 2(3)                        | 3(4)                             | 33(48)                           | 34(49)                                 |
| Kuksa L., Латвия, 2014г. [373]          | 133              | 133(100)                    | 16(12)                           | 70(53)                           | 63(47)                                 |
| Eker B., Германия, 2008г. [320]         | 184              | 7(4)                        | 7(4)                             | 109(59)                          | 17(9)                                  |
| Cox H., Узбекистан, 2007г. [306]        | 87               | н/д                         | н/д                              | 54(62)                           | 33(38)                                 |
| Cegielski J., 2016г. [298]              | 1244             | н/д                         | 159(13)                          | 722(58)                          | 483(39)                                |
| Bendayan D., Израиль, 2011г. [281]      | 135              | 11(8)                       | 8(6)                             | 70(52)                           | 62(46)                                 |
| Park M., США, 1996г. [426]              | 173              | н/д                         | 90(52)                           | н/д                              | 100(58)                                |
| Farley J., ЮАР, 2011г. [324]            | 757              | н/д                         | 287(38)                          | 348(46)                          | 409(54)                                |
| Satti H., ЮАР, 2012г. [446]             | 134              | н/д                         | 94(70)                           | 83(62)                           | 48(36)                                 |
| Dolgusev O., Молдова, 2014г. [312]      | 273              | н/д                         | 39(14)                           | 122(45)                          | 95(35)                                 |
| Khaliuaukin A., Беларусь, 2014г. [366]  | 439              | н/д                         | 67(15)                           | 148(33)                          | 234(53)                                |
| Kurbatova E., 2012г. [374]              | 1768             | 57(3)                       | 27(1,5)                          | 1156(65)                         | 559(32)                                |
| Oliveira O., Португалия, 2013г[420]     | 364              | 107(29)                     | 108(30)                          | 226(62)                          | 138(38)                                |
| Franke M., Перу, 2008г[329]             | 671              | н/д                         | н/д                              | н/д                              | 67(10)                                 |
| Lalor M., Узбекистан, 2013г[381]        | 710              | н/д                         | н/д                              | 438(62)                          | 272(38)                                |
| Gandhi N., ЮАР, 2012г[335]              | 262              | 139(53)                     | 200(76)                          | н/д                              | 189(72)                                |
| Tang S., Китай, 2013г[477]              | 586              | 169 (29)                    | н/д                              | 240(41)                          | 334(57)                                |
| Jeon D., Южная Корея, 2009г[362]        | 176              | 176(100)                    | н/д                              | 28(16)                           | 114(65)                                |
| Pazarli P., Турция, 2013г[427]          | 103              | н/д                         | н/д                              | 89(86)                           | 14(14)                                 |
| Jain K., Индия, 2014г[359]              | 130              | н/д                         | н/д                              | 58(45)                           | 72(55)                                 |
| Charles M., Гаити, 2014г[302]           | 110              | н/д                         | 27(25)                           | 43(39)                           | 15(14)                                 |
| Shin S., Россия, 2006г[456]             | 244              | н/д                         | н/д                              | 188(77)                          | 56(23)                                 |
| Marais E., ЮАР, 2014г[390]              | 324              | н/д                         | 203(58)                          | 158(45)                          | 166(47)                                |
| Van Der Walt M., ЮАР, 2016г[490]        | 671              | н/д                         | 393(59)                          | 404(60)                          | 234(35)                                |
| Gler M., Филиппины, 2013г[340]          | 439              | н/д                         | н/д                              | 310(71)                          | 129(29)                                |
| Chung-Delgado K., Перу, 2014г[304]      | 201              | н/д                         | 10(5)                            | 155(77)                          | 46(23)                                 |

\*По критериям ВОЗ: завершённый курс лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза с  $\geq 5$  отрицательными результатами посева на МБТ в течение последних 12 месяцев лечения; в качестве альтернативы может использоваться критерий, когда пациент может иметь один положительный посев, за которым следуют по крайней мере 3 отрицательных посева, разделённые 30-дневным интервалом без клинического ухудшения.

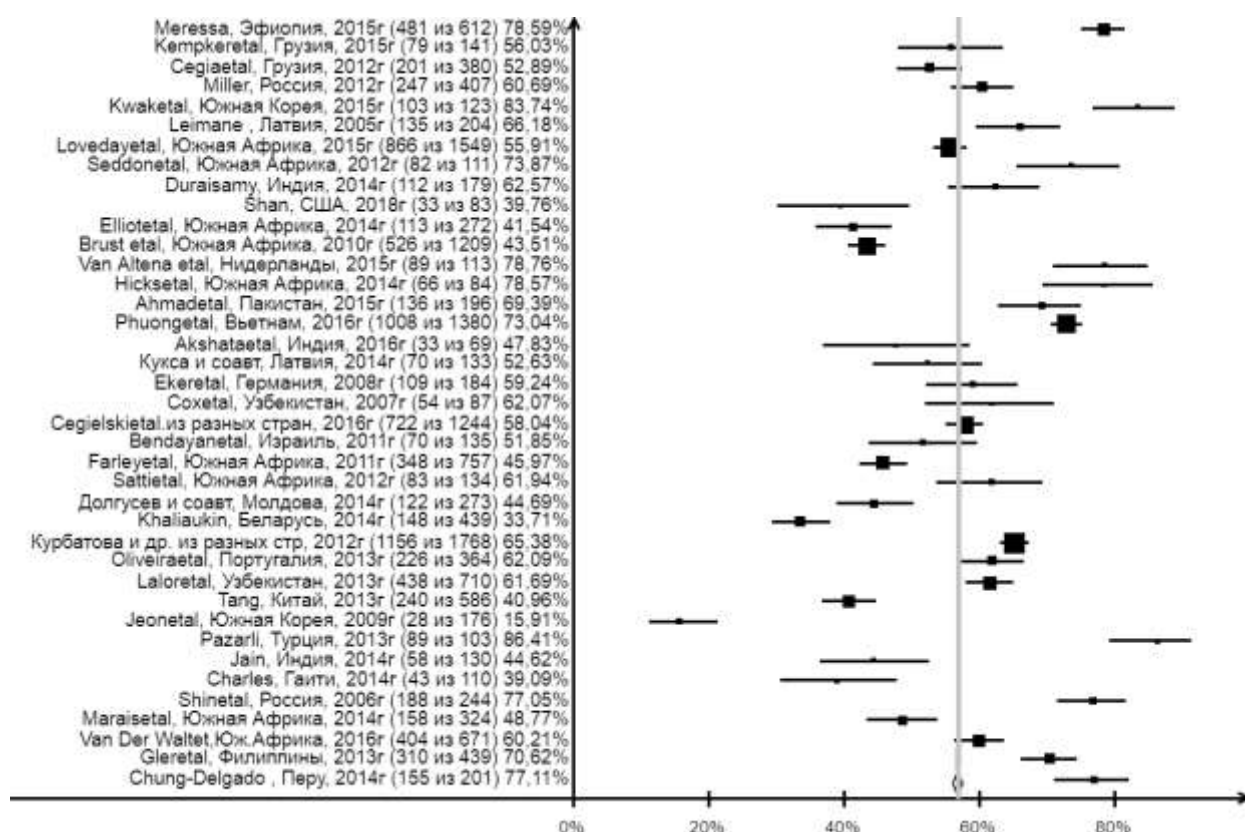


Рисунок 1. Доля пациентов с успешным лечением

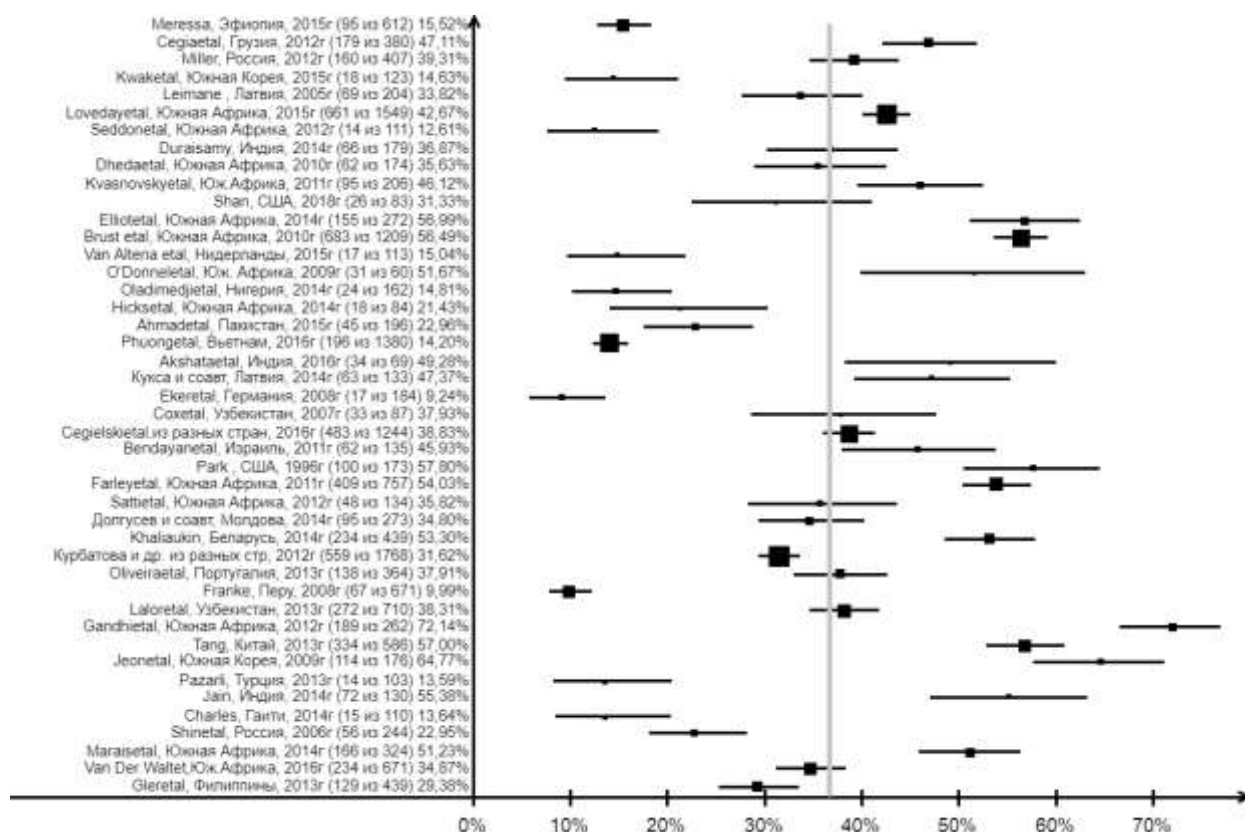


Рисунок 2. Доля пациентов с неблагоприятным исходом

При поиске связей между показателями, приведенными в таблице № 3, была выявлены две статистически значимые отрицательные корреляции: доли пациентов с ШЛУ и доли пациентов с успешным лечением (коэффициент корреляции  $r=-0,59$ ,  $p=0,016$ ) и доли пациентов с успешным лечением и летальности ( $r=-0,767$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, мы находимся в условиях, когда общемировой тенденцией является снижение эффективности антибактериальных препаратов и единственным путем решения проблемы лечения подобных больных является сочетание терапевтических и хирургических методов. Еще в 50-х годах 20-го века Н.Г. Стойко писал: Можно без преувеличения сказать, что нет почти ни одной формы туберкулеза, при которой не могли бы быть с пользой применены те или иные хирургические вмешательства.

### **1.5 Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких**

Первые попытки применения хирургии у тяжелобольных туберкулезом появились еще в 1726г., когда английский хирург Е. Ваггу в двух случаях произвел вскрытие каверны, но не получил удовлетворительных результатов. Через 43 года Шарп применил кавернотомию в одном случае, но также без благоприятного результата.

Первая успешная операция – кавернотомия была выполнена лишь в 1844г. Hastings J и Storks R [344]. Однако, понимание того факта, что пациенты с прогрессирующими формами туберкулеза легких могут быть излечимыми, пришло вместе с возникновением таких способов лечения, как коллапсотерапия и торакопластика.

В 1711 году в Лондоне вышла в свет книга Е. Gilchrist «The Use of Sea Voyage in Medicine and Particularly in a Consumption with Observations on that

Disease» [338], в которой автор предлагал достигать полного покоя больному лёгкому достаточно агрессивным способом - путём торакотомии. Альтернативный способ временного выключения больного лёгкого из акта дыхания, путём введения воздуха в плевральную полость - наложения пневмоторакса описал библиотекарь парижского университета E.C.Bourry (1737-1823), который переводил книгу E. Gilchrist для французских врачей.

Более развёрнутое научное обоснование к применению коллапсотерапии у больных туберкулёзом лёгких появилось в 1820 году, когда английский врач – терапевт Джеймс Карсон заложил фундаментальные основы этого направления, а в дальнейшем показал в экспериментах на животных, что спадение лёгкого, возникающее при введении воздуха в плевральную полость, способствует заживлению в нём туберкулезных изменений [360]. Карсон писал о том, что стенки полости (каверны) в легком не имеют тенденцию к сближению и дальнейшему заживлению не потому, что между ними есть определенное расстояние, а потому, что мощная эластическая тяга и растяжение окружающей каверну легочной ткани препятствует этому. Кроме того, он считал, что при легочном кровотечении (в случае если оно не фатальное профузное) спадение пораженного легкого будет способствовать остановке кровотечения, подобно тому, как прекращаются маточные кровотечения при сокращении матки. Карсон указывал и на то, что состояние коллапса легкого должно достигаться постепенно, а также, с надеждой на будущее, он сделал предположение, что когда-нибудь удастся достигнуть успеха в лечении больных туберкулёзом лёгких благодаря внедрению хирургических операций.

В течение последующих 60 лет работы Карсона были забыты и в литературе встречались лишь единичные описания случаев излечения больных туберкулёзом при сочетании поражения легкого с плевритом или спонтанным пневмотораксом.

Следующая попытка внедрения в клиническую практику этого метода лечения произошла лишь в 1882 году, благодаря работам Карло Форланини, который первым применил искусственный пневмоторакс в лечении больных туберкулезом [326]. Уже в 1894 г. он демонстрировал два случая успешного излечения больных туберкулезом легких при помощи искусственного пневмоторакса. Однако, и его работы сразу не получили должного внимания. Последующий толчок развитию коллапотерапии дала разработка Saugman С. аппарата для искусственного пневмоторакса с манометром [447]. Saugman С. обобщил проблемы в ведении искусственного пневмоторакса, такие как плевральные сращения, осложнения в виде воздушной эмболии, подкожной эмфиземы, эмпиемы плевры. В России идеи применения искусственного пневмоторакса у больных туберкулёзом лёгких публиковал русский врач, писатель - Карл Карлович Зейдлиц (1798-1885), однако практическое внедрение этого метода было осуществлено А.Н. Рубелем в 1910 г. [183].

В течение последующей четверти века пневмотракс наряду с санаторным лечением получил широкое распространение. Решение для коррекции неэффективного искусственного пневмоторакса вследствие плевральных сращений было предложено в 1910—1913 гг. шведским врачом - терапевтом, профессором Каролинского университета, основоположником торакоскопии Х. Якобеусом, использовавшим для осмотра плевральной полости и разрушения плевральных сращений троакар собственной конструкции, цистоскоп и термокаусту [355,356,357].

Почти одновременно с началом применения искусственного пневмоторакса появились попытки создать лечебный коллапс пораженного легкого путем резекции ребер — торакопластики (Quinke, 1888г; Spengler, 1890г.; Sauerbruch, 1911г.). В дальнейшем были предложены различные методики хирургического лечения, часть из них, такие как пересечение диафрагмального нерва (Eleker, Sturtz, 1911г.), алкоголизация межреберных

нервов, также как и кавернотомия, предложенная Hastings J., Storks R., не оправдали себя, а торакопластика [10, 29, 102, 121, 278, 476] и искусственный пневмоторакс [108, 109, 145, 146, 198, 238, 242, 248, 250], сохраняют свою актуальность и в наши дни. По данным публикаций отечественных авторов 30-50-х годов XX века, искусственный пневмоторакс, даже в отсутствии противотуберкулёзной химиотерапии давал эффективность от 50 до 75 % [33, 50, 61, 122, 125, 128, 147, 220, 262].

Первую резекцию вершины легкого с благоприятным непосредственным результатом в 1891 г. выполнил Tuffie (первую резекцию лёгких (одномоментную двустороннюю) с неудовлетворительным результатом выполнил Blok в 1882г.). После подобные операции выполняли Muller и Lauson(1893), но неудовлетворительные результаты, связанные с отсутствием адекватного анестезиологического обеспечения, противошоковых мероприятий и мер по борьбе с инфекцией, заставили хирургов надолго отказаться от резекций легкого при туберкулезе. Резекционные операции на легких при туберкулезе получили широкое распространение только в начале 40-х годов, благодаря их продвижению американскими хирургами Overholt, R. Sweet, Alexander, Freedlander (перая лобэктомия по поводу кавернозного туберкулёза в 1934г.), Liliental (первая успешная пневмонэктомия при туберкулёзе в 1938г.), Churchill, Jones, Thornton и Adams и др. В нашей стране популяризаторами этого метода хирургического лечения были: Б.Э. Линберг (1935г.), Ю. Ю. Джанелидзе (1937г.), А.Н. Бакулев (1946г.), Л.К. Богуш (1947г.), Н.М. Амосов (1947г.), И.С. Колесников (1949г.), Ф.Г. Углов (1949), Н.Г. Стойко (1949г.) [165]. Первая успешная пневмонэктомия при туберкулезе легких в Советском Союзе была выполнена Л.К. Богушем в 1947 году.

Совершенствование техники оперативных вмешательств и современная анестезия значительно расширили показания к применению хирургической помощи больным с различными формами легочного туберкулеза.

Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза органов дыхания применяют во многих странах мира [2, 7, 14, 15, 16, 43, 44, 46, 47, 52, 53, 210, 211, 225, 237, 241, 245, 246, 247, 257, 285, 334, 409, 411, 412, 495, 496, 497, 505], но отношение к нему неоднозначно и до сих пор не только терапевты, но и некоторые хирурги относятся к нему настороженно [522]. Еще в 1974 году Л.К. Богуш обратил внимание, что после операций при лекарственно устойчивом туберкулезе часто возникают осложнения [17, 71, 73, 78, 93, 127]. Однако большинство хирургов считают, что у неоперированных пациентов с МЛУ туберкулезом риск неблагоприятного течения заболевания и летального исхода значительно выше [34, 64, 65, 79, 89, 105, 193, 243, 244, 289, 331, 350, 414, 425, 440, 442, 445, 457, 460, 461, 510, 520].

Перельман М.И. (1998г) делал акцент на том, что в условиях недостаточной эффективности химиотерапии, применение хирургических операций позволяет достичь прекращения бактериовыделения и ликвидации каверн у большого числа больных, что в конечном итоге способствует улучшению эпидемиологической ситуации [166].

Дискуссия о сроках проведения предоперационной химиотерапии с деструктивными формами туберкулеза у больных с ЛУТ ведется в литературе уже несколько десятилетий, в 90-е годы рядом автором было отмечено, что недостаточная эффективность полихимиотерапии должна служить естественным основанием для более раннего (после 2-х месяцев) направления больных на оперативное лечение [18, 166, 232].

В публикации Отс О.Н., Агкатцева Т.В., Перельмана М.И. [162] анализируются данные об эффективности консервативного и хирургического лечения туберкулеза органов дыхания в России. Авторы сообщают, что из 481 прооперированного больного с туберкулезом легких с ЛУ непосредственный клинический эффект был достигнут в 82,8% случаев.

Высокую эффективность хирургического лечения этого контингента больных подтверждают работы многих авторов. Так S.Y. Chiang с соавторами при анализе лечения 78 больных с хронически текущим туберкулезом легких с МЛУ, вызванным штаммами устойчивыми к 3-9 препаратам (диапазон 3-6), отметили, что за 23 месяца химиотерапии абацилирования удалось достичь в 46% случаев, а при привлечении хирургических методов эффективность лечения удалось повысить до 92%. Отдельно, авторы выделили группу больных с МЛУ, прошедших курс лечения препаратами 2-го ряда, вероятность излечения от туберкулеза у данной группы больных без применения хирургических методов лечения была сомнительной. Показатель эффективности лечения с применением хирургии внутри этой группы составил 83,3% [303].

Репин М.Ю. акцентирует свое внимание на том, что после 6-ти месяцев непрерывного лечения больных с ЛУ формами туберкулеза, прекращение бактериовыделения наблюдается не более чем в 53,6% случаев, однако это еще не означает излечения и проблема ЛУ форм в значительной мере решается путем своевременного применения хирургических методов лечения. Это положение обосновано данными анализа лечения 241 больного с ЛУ формами туберкулеза, в том числе 158 больных с МЛУ. Суммарный уровень выздоровления отмечен в 86,7% случаев [182].

Петренко В.М. и соавт. у больных с мультирезистентностью прекращения бактериовыделения при проведении химиотерапии удалось достичь в 36,6% наблюдений, а закрытие полостей распада при проведении 6-8 месячной терапии в 31,0% наблюдений. Применение хирургических методов позволило повысить число больных с ликвидированными кавернами до 59,4%, а уровень абацилирования достиг 80,5% [170].

Одной из работ, демонстрирующих эффективность применения хирургических методов лечения, является работа Краснова Д.В. с соавт. [117], которая подчеркивает, что эффективность химиотерапии

деструктивного МЛУ - туберкулеза не может быть признана удовлетворительной. При анализе результатов лечения 67 пациентов с первичной МЛУ в течении в среднем 7-8 месяцев 4-5 препаратами, бактериовыделение сохранялось у 65,7% больных. У 67 больных было выполнено 86 операций. Непосредственная эффективность лечения с применением хирургических методов составила 85%, госпитальная летальность 1,5%, прогрессирование в ближайшем послеоперационном периоде отмечена в 3% наблюдений.

В публикации Гарифуллина З.Р. [39] описаны результаты хирургического лечения 205 больных с ЛУ формами туберкулеза легких, из которых 93 пациента имели МЛУ. Среди 93 больных с МЛУ МБТ – непосредственная клиническая эффективность составила 92,5%, в то время как эффективность дооперационной химиотерапии среди данных больных была низкой – выделение МБТ с мокротой до операции сохранялось у 149 (72,7%) из 205 пациентов.

Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я. с соавт. представили непосредственные результаты 120 больных с ЛУ формами туберкулеза легких (70 больных с МЛУ), которым были выполнены органосохраняющие частичные резекции легких. Полный клинический эффект (аббацилирование и закрытие полостей распада), с учетом ликвидации всех осложнений, был достигнут у 117 (97,5%) больных, в том числе у 67 (95,7 %) больных с МЛУ[45].

В своей работе Стрелис А. К. с соавторами анализируя результаты хирургического лечения 70 больных МЛУ-туберкулезом, так же отметили высокую эффективность в ближайшем послеоперационном периоде у 65 (95,7%) больных, а отдаленные результаты прослежены у 51 (72,5%) больных – обострений специфического процесса не отмечено [204, 205].

Работы многих отечественных авторов [39, 75, 75, 80, 119, 162, 203, 205] указывают, на хирургическое лечение в случае развития у пациентов туберкулеза легких с ЛУ, как на единственную альтернативу.

В ряде работ зарубежных авторов (Pomerantz M., Brown J.M. [434], Picciocchi A. [432], Залескис Р. [89]) показанием к операции у больного МЛУ туберкулезом считаются: отсутствие эффекта от химиотерапии в течение 6-12 месяцев с продолжающимся бактериовыделением; непереносимость лекарственных препаратов; осложнения туберкулеза (аспергиллез, рубцовый стеноз бронхов, разрушенное легкое, рецидивирующее кровотечение, бронхоэктазы, наличие туберкулезной эмпиемы плевры с бронхиальным свищем или без него, специфический медиастинит), а также подозрение на рак легкого. Многими авторами МЛУ МБТ относится к факторам хирургического риска, позволяющим ожидать высокую частоту послеоперационных осложнений (обострение и прогрессирование туберкулезного процесса, бронхоплевральные свищи, пострезекционные эмпиемы) у данной категории больных, что приводит к чрезмерной осторожности установления показаний к операции.

В целом на сегодняшний день, нет четких данных и единого подхода для определения сроков и показаний для проведения операций у больных с ЛУ формами туберкулеза как в России, так и в мировой практике. Одни авторы считают, что сам факт наличия локализованного процесса в легком с МЛУ МБТ является показанием к операции [39, 116, 178, 207, 367, 368, 369 472]. Другие [89, 90, 141] считают хирургические методы лечения крайним средством, которое следует использовать только при неэффективности длительного лечения резервными препаратами. Последняя точка зрения приводит к тому, что вопрос о хирургическом лечении ставится на поздних этапах химиотерапии, когда операция вследствие объема инфекционного процесса и низких функциональных резервов не всегда возможна, резерв противотуберкулезных препаратов исчерпан и больной астенизирован [149, 149]. Кроме этого необходимо учитывать, что при отсутствии эффекта от химиотерапии у больного ЛУ туберкулезом продолжается

бактериовыделение и он является потенциально опасным в плане дальнейшего распространения заболевания.

Наумов В.Н. и соавт. считали, что если раньше оперативное лечение проводили, в основном, при ограниченных поражениях легких то в настоящее время, в связи с учащением случаев лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза, увеличивается частота хирургического лечения распространенных прогрессирующих процессов в легких [149].

М.Л. Шулутко [260, 261] утверждал, что хирургическое лечение ограниченного туберкулезного процесса в легких – вчерашний день. Сегодня актуальная проблема – хирургическое лечение прогрессирующего туберкулеза. При этом нужно учитывать, что туберкулез — нередко двустороннее заболевание и в послеоперационный период возможно прогрессирование процесса во втором легком, поэтому в современных условиях становятся особенно актуальными вопросы адекватной послеоперационной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза легких.

По данным А.И. Готовцевой и В.И. Чуканова [60], у больных стабильной формой ФКТ МЛУ определяется в 48,6%, при прогрессирующем течении – в 63,3%, при прогрессирующем течении с осложнениями – в 87,5% случаев. Таким образом, можно сделать вывод о высокой распространенности МЛУ МБТ среди больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, поступающих на хирургическое лечение.

Хирургические методы лечения при ФКТ являются наиболее обоснованными, так как при консервативном лечении заживление фиброзных каверн происходит крайне редко – не более 5 - 6% случаев [64], в то время как клиническое излечение после операций, по данным отдельных авторов [5, 179, 180, 181, 204] достигает 89,0 - 95,5% случаев. К сожалению, в последние годы в России хирургическое лечение получает около 5% от

общего количества больных фиброзно-кавернозным туберкулезом органов дыхания [169,264].

Большинство авторов подчёркивает, что при лекарственно - устойчивом туберкулезе легких операции должны проводиться с допустимым уровнем летальности и послеоперационных осложнений при условии комбинации с соответствующей хорошо контролируемой пред- и послеоперационной терапией [330, 339, 369, 380, 408, 433, 459]. Кроме учета индивидуальных особенностей больного, используемых для оценки операционного риска, особое внимание уделяется уровню организации хирургической помощи (наличие хорошо оборудованных и укомплектованных специализированных центров, медперсонала и финансовых ресурсов, четких поставок резервных ПТП, проведение достоверных исследований на чувствительность к противотуберкулезным препаратам).

Х.К. Аминев, З.Р. Гарифуллин [5] сообщают, что непосредственная эффективность хирургического лечения у 41 больного лекарственно-устойчивым туберкулезом составила 87,8%. Послеоперационные осложнения развились у 22 (53,7%) больных, в том числе: обострение туберкулезного процесса у 7 (17,1%), эмпиема плевры с бронхо-плевральным свищом у 9 (22,0%), нагноение послеоперационной раны у 3 (7,3%), остаточная полость у 3 (7,3%) больных. Послеоперационная летальность составила 4,9%.

По данным А.К. Стрелиса [207] у 55 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом после частичных резекций легких в ближайшем послеоперационном периоде полный клинический эффект был достигнут в 93,3%. Операции были применены в 28 случаях по поводу туберкулем, в 22 случаях – при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Было выполнено: 12 сегментарных резекций, 21 – бисегментарная, 8 – комбинированных резекций легких, 14 – лобэктомий. При этом в послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения – кровотечение в плевральную полость

– 3,3%, нагноение послеоперационного шва – 5,0% и в одном случае был летальный исход после операции от прогрессирования туберкулеза.

Ю. М. Репин, А.В. Елькин и соавт. [180] указывали на то, что сложные полисегментарные резекции легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией при высокой непосредственной эффективности (95,4%) имеют повышенный уровень интра- и послеоперационных осложнений, потребовавших для их ликвидации в 5-12,0% случаев повторных хирургических вмешательств, при летальности 1,5-4,2% в зависимости от объема и типа операции. При тотальной ЛУ по данным этих же авторов непосредственная эффективность хирургических методов лечения достигает 74-82%, со стабилизацией течения туберкулеза в отдаленные сроки наблюдения почти у 60% оперированных. Причем, послеоперационные осложнения отмечены у 42% оперированных с колебаниями от 32% в группе резекций легких до 50% после пневмонэктомий, почти в половине случаев они носили специфический характер.

Р.Н. Головченко, В.А. Григорян, В.И. Малыгина [54] при изучении ближайших результатов 370 резекций легких, выполненных по поводу различных форм лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, определили непосредственную эффективность их с учетом излеченных послеоперационных осложнений в 90,0% случаев, летальность – 4,0%, в то время как непосредственная эффективность всех выполненных резекций (независимо от данных ЛУ МБТ) составила 96,5% при летальности 1,4%.

В ряде зарубежных публикаций некоторое время отмечалось полностью скептическое отношение к хирургическому лечению МЛУ туберкулеза. Так К. Мишкинис [141] сообщал, что из 20 оперированных больных умерло 8 чел. (40,0%), а непосредственная эффективность хирургического лечения составила 25%. В тоже время автор подчеркивал, что причиной неудовлетворительных результатов лечения было позднее

обращение больного к хирургу, неправильное установление показаний, а также в нескольких случаях переоценка хирургического метода лечения, так как были оперированы больные с распространенным и запущенным процессом.

В течение последнего десятилетия отмечается увеличение количества зарубежных публикаций, касающихся хирургического лечения МЛУ туберкулеза. Если раньше большинство иностранных авторов относилось к операциям при MDR туберкулезе легких настороженно, то в настоящее время в зарубежной литературе все чаще встречается мнение о необходимости применения хирургических методов на более ранних этапах химиотерапии.

Так, Kir A., Inci I., Torun T., Atasalihi A., Tahaoglu K. [368] сообщают о том, что хирургические методы лечения МЛУ туберкулеза в сочетании с химиотерапией обеспечивают наиболее благоприятный результат. Авторы докладывают о результатах хирургического лечения 79 пациентов с множественной лекарственной устойчивостью, которым в период с 1993 по 2005 г. были выполнены 81 резекции: 43 пневмонэктомии, 7 комбинированных резекций, 30 лобэктомий и 1 сегментэктомия. При этом, полный клинический эффект был достигнут в 94,5% случаев, при госпитальной летальности 2,5%.

Naidoo R., Reddi A. [408] доложили результаты хирургического лечения 23 больных МЛУ туберкулеза, которым были выполнены 6 лобэктомий и 17 пневмонэктомий с непосредственной эффективностью в 95,6% при отсутствии госпитальной летальности. В публикации указывается, что для достижения наилучших результатов необходим тщательный отбор больных с детализацией показаний к хирургическому лечению, а также делается акцент на увеличение длительности непрерывной послеоперационной химиотерапии до 18 месяцев.

Shiraishi Y. [459] утверждает, что лучшее лечение MDR туберкулеза – комбинация легочной резекции и противотуберкулезной терапии, при этом сообщая о результатах выполненных за 2 года 33 операциях при МЛУ, среди которых были 17 лобэктомий, 4 сегментарные резекции и 12 пневмонэктомий. Акцент делается на особенностях хирургической техники, упоминается необходимость укрепления культи бронха местными тканями. Полный клинический эффект был равен 92,0%, при летальном исходе в одном случае (у больного с эмпиемой и бронхо-плевральным свищем).

Pomerantz B.J., Cleveland J.C., Olson H.K., Pomerantz M. [433], опубликовали результаты выполненных 180 операций, 98 из которых были частичными резекциями с госпитальной эффективностью в 94,7 % и госпитальной летальностью 3,3%. Преимущественным показанием для резекции авторы считают ограниченный процесс при неэффективности химиотерапии и сохраняющемся бактериовыделении.

Наиболее часто выполняемыми в большинстве статистик операциями при лечении туберкулеза легких являются частичные легочные резекции [6, 12, 13, 48, 49, 51, 67, 92, 94, 100, 110, 111, 112, 126, 158, 160, 161, 167, 168, 209, 215, 234, 249, 256, 263, 418, 429], что отражает современные тенденции к органосохраняющей хирургии, и пациенты с МЛУ туберкулезом не являются исключением.

В сводной таблице № 4 приведены данные различных авторов, сообщающих о частичных резекциях легких, выполненных при МЛУ туберкулезе. Как видно из таблицы, в подавляющем большинстве случаев число резекций, выполненных при МЛУ туберкулезе невелико. Гарифуллин З.Р., Х.К. Аминев [40] сообщают о 69, выполненных за 10 лет и Pomerantz B.J. et al [433] – о 97, выполненных за 17 лет резекциях при МЛУ туберкулезе. В большинстве публикаций нет указаний на особенности техники операции, данных о применении методик по коррекции гемиторакса и длительности послеоперационной химиотерапии.

При анализе данных из публикаций, приведённых в таблице 4, видно, что при множественной лекарственной устойчивости доля частичных резекций легких колебалась от 46,9% до 85,9%, но в большинстве случаев превысила 50%. Эффективность резекций колеблется в пределах от 80,0% до 95,4% при летальности от 0% до 5,5%. [40, 207, 368, 410, 424, 433, 459, 468].

Таблица 4. Частота частичных резекций легких и результаты лечения при МЛУ туберкулезе в публикациях отечественных и зарубежных авторов

| Авторы,<br>страна,<br>город      | Период исследования | Общее кол-во больных с МЛУ | Число частичных резекций (% от всех операций при МЛУ) | виды примененных резекций |                            |                          |                       | Частота п/о осложнений | Госпитальная летальность | Полный клинический эффект БК-КВ-при выписке |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
|                                  |                     |                            |                                                       | атипичные субсегментарные | анатомические сегментарные | лобэктомии/ билобэктомии | Комбинирован Резекции |                        |                          |                                             |
| Kir A., Истамбул, 2006,[368]     | 12 лет              | 74                         | 38 (46,9%)                                            | н/д                       | 1 (2,6%)                   | 30 (37,0%)               | 7 (8,6%)              | 2/81 (2,5%)            | 2,5% (2/81)              | 94,5%                                       |
| Nakajima Y., Япония, 2004,[410]  | 20 лет              | 83                         | 9 (65,0%)                                             | 8 (10%)                   | 46 (55%)                   | 25 (30%)                 | 4 (5%)                | 0                      | 0                        | 92,0%                                       |
| Shiraishi Y., Япония, 2004,[459] | 2 года              | 30                         | 21 (63,6%)                                            | 4 (12,1%)                 | н/д                        | 17 (51,5%)               | н/д                   | 0                      | 0                        | 93,2 %                                      |
| Park S., Корея, 2002,[424]       | 5 лет               | 49                         | 36 (73,5%)                                            | н/д                       | 1 (2,0%)                   | 28 (57,1%)               | 7 (14,3%)             | 0                      | 0                        | 93,5%                                       |
| Pomerantz B.J., США, 2001, [433] | 17 лет              | 172                        | 97 (53,8%)                                            | н/д                       | н/д                        | 97 (53,8%)               | н/д                   | 6 (3,3%)               | 6 (3,3%)                 | 94,7%                                       |
| Sung S.W., Корея, 1999,[468]     | 5 лет               | 27                         | 18 (66,6%)                                            | 2 (7,4%)                  | н/д                        | 16 (59,3%)               | н/д                   | 0                      | 0                        | 81,5%                                       |
| Стрелис А.К., Томск, 2002, [207] | 2 года              | 60                         | 55 (85,9%)                                            | 33 (51,6%)                | н/д                        | 14 (21,9%)               | 8 (12,5%)             | 2 (3,3%)               | 2 (3,3%)                 | 93,3%                                       |
| Гарифуллин З.Р., Уфа, 2006 [40]  | 10 лет              | 69                         | 69 (79,3%)                                            | 29,2%                     | н/д                        | 6,6%                     | 11,9%                 | н/д                    | н/д                      | 94,1%                                       |

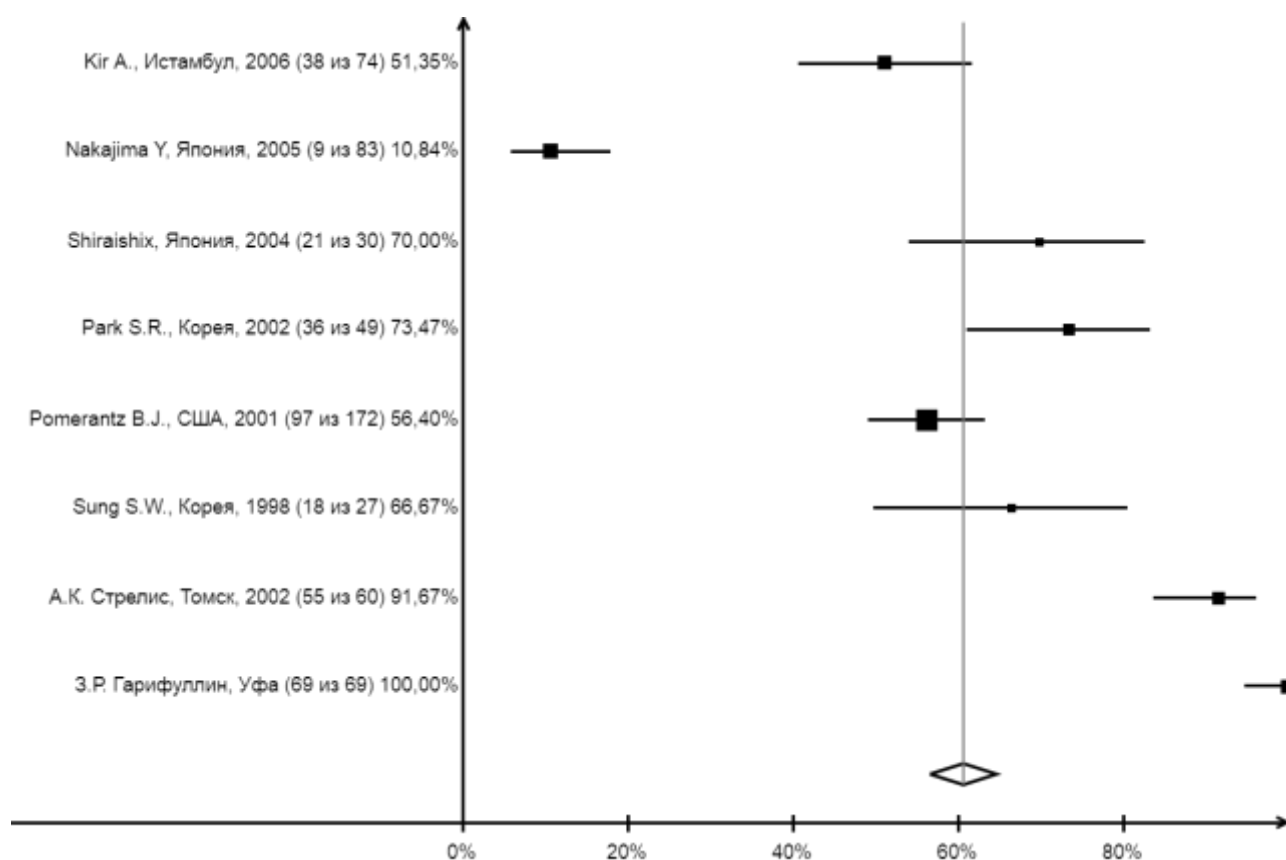


Рисунок. 3 Доля частичных резекций (% от всех операций при МЛУ)

По данным мета - анализа англоязычных публикаций, выполненного в 2012 году Russell R. Kempker, Sergo Vashakidze, Nelly Solomonina, Nino Dzidzikashvili, Henry M. Blumberg [443] и дополненного нами, хирургическое лечение множественно - лекарственно - устойчивого и широко - лекарственно - устойчивого туберкулеза органов дыхания в мире применялось в последние годы редко, особенно у больных с ШЛУ - туберкулезом (таблица 5). На рисунках (Рис. 3, Рис. 4, Рис. 5, Рис. 6, Рис. 7, Рис. 8, Рис. 9) представлены основные структурные компоненты проведенного мета – анализа.

Таблица 5. Мета-анализ хирургического лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза лёгких

| Автор и год публикации   | Страна       | Время набора материала | Общее количество больных | Количество больных с МЛУ | Количество больных с ШЛУ | Средняя продолжительность дооперационной ХТ (в месяцах) | МБТ(+) до операции | Послеоперационные осложнения | Послеоперационная летальность | Длительность послеоперационной ХТ | МБТ (-) после операции | Благоприятный результат (излечение /завершение курса химиотерапии по критериям ВОЗ*) |
|--------------------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Alexander G. 2016 [271]  | South Africa | 2012-2013              | 60                       | 24                       | 36                       | 3                                                       | 100%               | 8%                           | 0%                            | ≥12                               | 96%                    | 70%                                                                                  |
| Xie B.2013 [519]         | China        | 1993-2011              | 43                       | 43                       | 0                        | 11.3 (3-102)                                            | 100%               | 23.3%                        | 0%                            | ≥12                               | 93%                    | 93%                                                                                  |
| Man M. 2012 [389]        | Romania      | 1995-2005              | 45                       | 45                       | 0                        | 4                                                       | 100%               | 13%                          | 0%                            | 24                                | 83%                    | 83%                                                                                  |
| Kang M. 2010 [364]       | South Korea  | 1996-2008              | 72                       | 46                       | 26                       | 5 (2.5-13)                                              | 81%                | 15%                          | 1.4%                          | 18-24                             | 78%                    | 90%*                                                                                 |
| Shiraishi Y. 2009 [458]  | Japan        | 2000-2007              | 56                       | 56                       | 0                        | ≥3                                                      | 32%                | 16%                          | 0%                            | 18 (8-84)                         | 100%                   | 95%                                                                                  |
| Draviniece G. 2009 [315] | Latvia       | 1999-2005              | 17                       | 0                        | 17                       | 12 (2-20)                                               | 94%                | 18%                          | 0%                            | 14.5 (7-28)                       | 47%                    | 47%*                                                                                 |
| Orki A. 2009 [422]       | Turkey       | 1997-2005              | 55                       | 55                       | 0                        | 3.7 (2-8)                                               | 11%                | 29%                          | 1-8%                          | 24                                | 95%                    | 95%                                                                                  |
| Wang H. 2008 [504]       | China        | 1995-2006              | 56                       | 56                       | 0                        | 43.5 (3-240)                                            | 100%               | 25%                          | 0%                            | 12 (6-18)                         | 91%                    | 75%                                                                                  |
| Mohsen T. 2007 [402]     | Egypt        | 1995-2005              | 23                       | 23                       | 0                        | (3-6)                                                   | 35%                | 35%                          | 4.3%                          | 18-24                             | 100%                   | 91%                                                                                  |
| Naido R. 2007 [407]      | South Africa | 1997-2005              | 27                       | 27                       | 0                        | ≥3                                                      | 41%                | 26%                          | 0%                            | 18                                | 93%                    | 93%                                                                                  |
| Kir A.2006 [368]         | Turkey       | 1993-2005              | 79                       | 79                       | 0                        | 4 (2-8)                                                 | 15%                | 39%                          | 12.5%                         | нет данных                        | 96%                    | 95%*                                                                                 |
| Kim H.2006 [367]         | South Korea  | 1993-2004              | 79                       | 61                       | 18                       | 14.5 (9-112)                                            | 98%                | 23%                          | 1.2%                          | 18 (9-48)                         | 72%                    | 72%*                                                                                 |
| Somocurcio J. 2007 [464] | Peru         | 1999-2004              | 121                      | 121                      | 0                        | 15 (0.6-41)                                             | 79%                | 23%                          | 5%                            | ≥12                               | 78%                    | 63%                                                                                  |
| Takeda S. 2005 [474]     | Japan        | 1988-2003              | 26                       | 26                       | 0                        | 46                                                      | No data            | 23%                          | 3.8%                          | (18-24)                           | 92%                    | 89%                                                                                  |
| Park S. 2002 [424]       | South Korea  | 1995-1999              | 49                       | 49                       | 0                        | ≥2                                                      | 63%                | 16%                          | 0%                            | 18-24                             | 94%                    | 90%                                                                                  |
| Chiang C. 2001 [303]     | Taiwan       | 1990-1999              | 27                       | 26                       | 1                        | 10 (2-33)                                               | 52%                | 11%                          | 4%                            | 15 (8-24)                         | 92%                    | 89%                                                                                  |
| Pomerantz B. 2001 [433]  | USA          | 1983-2000              | 172                      | 172                      | 0                        | ≥3                                                      | 50%                | 12%                          | 3.3%                          | 24                                | 98%                    | 90%                                                                                  |
| Tahaoglu K 2001 [472]    | Turkey       | 1992-1999              | 36                       | 36                       | 0                        | ≥2                                                      | 63,3%              | 5,5%                         | 5,5%                          | 18-24                             | 93,5%                  | 89%                                                                                  |
| van Leuven M. 1997 [491] | South Africa | 1990-1995              | 62                       | 62                       | 0                        | нет данных                                              | 39%                | 23%                          | 1.6%                          | 9 (0-26)                          | 89%                    | 80%                                                                                  |
| Treasure R. 1995 [484]   | USA          | 1986-1993              | 19                       | 19                       | 0                        | нет данных                                              | 90%                | 21%                          | 0%                            | No data                           | 89%                    | 89%                                                                                  |

\*По критериям ВОЗ: завершённый курс лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза с  $\geq 5$  отрицательными результатами посева на МБТ в течение последних 12 месяцев лечения; в качестве альтернативы может использоваться критерий, когда пациент может иметь один положительный посев, за которым следуют по крайней мере 3 отрицательных посева, разделённые 30-дневным интервалом без клинического ухудшения.

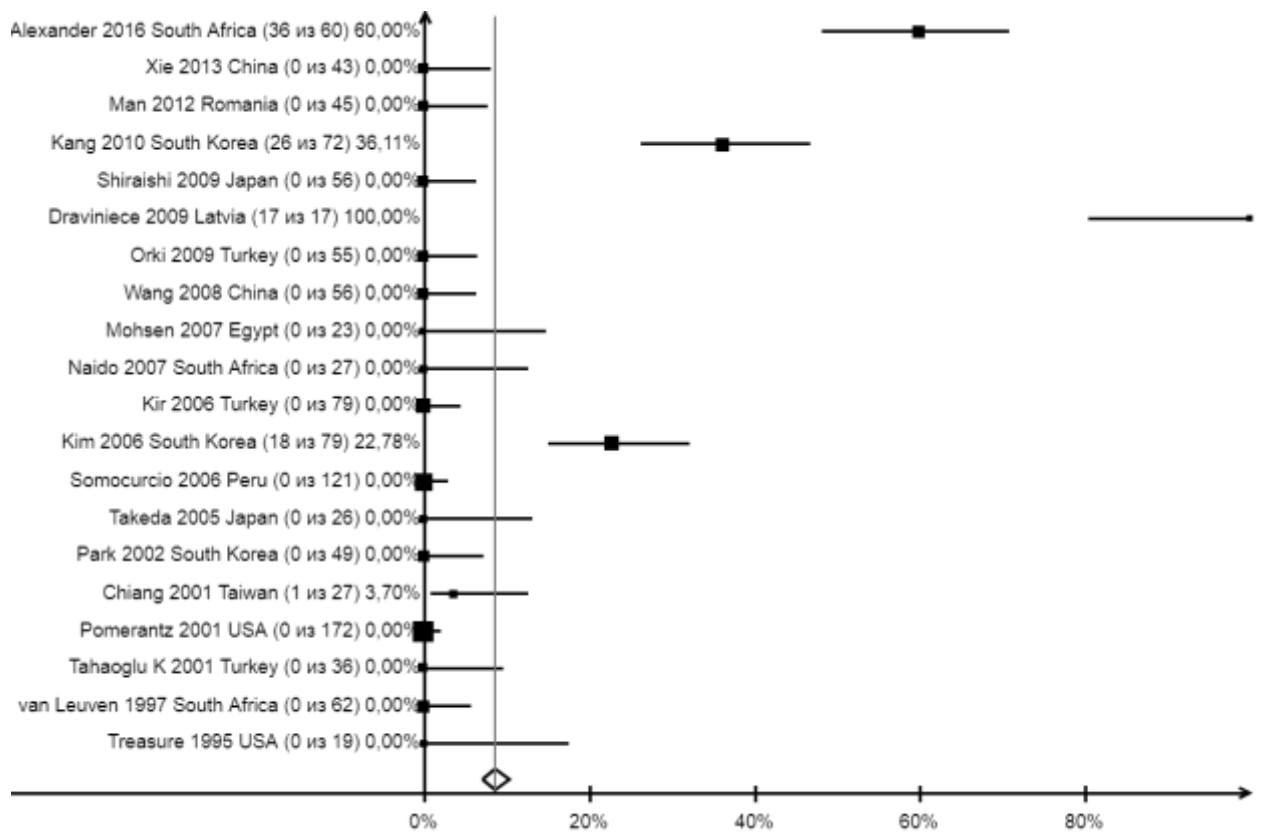


Рисунок. 4 Доля пациентов с ШЛУ

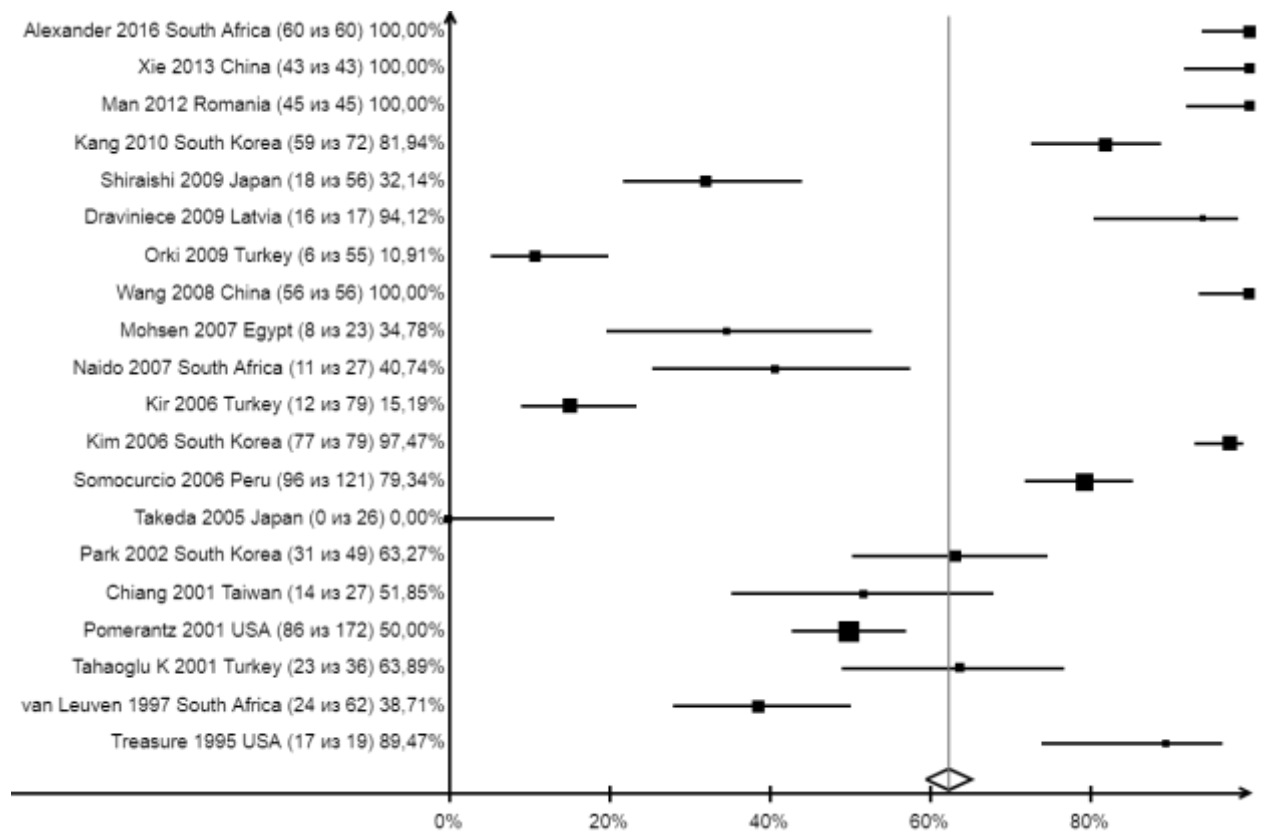


Рисунок. 5 Доля пациентов с МБТ(+) до операции

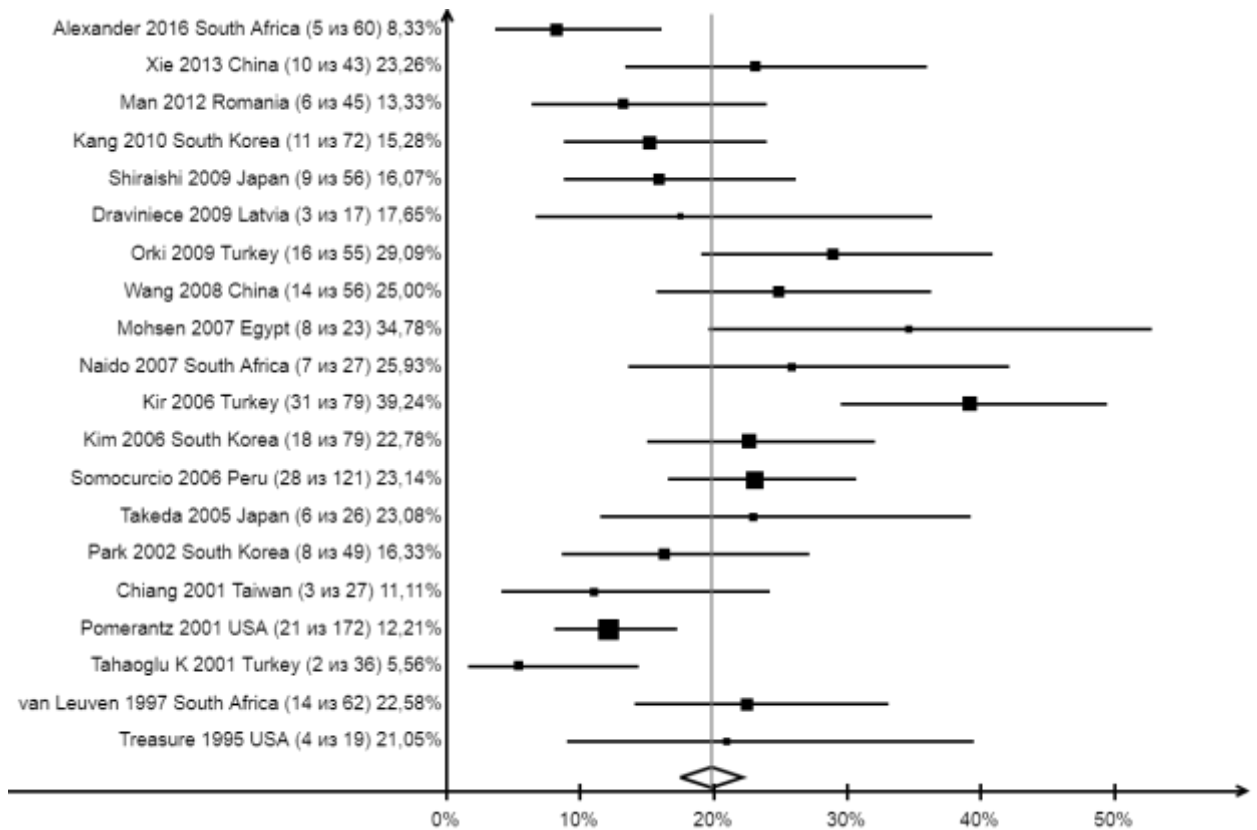


Рисунок. 6 Частота послеоперационных осложнений

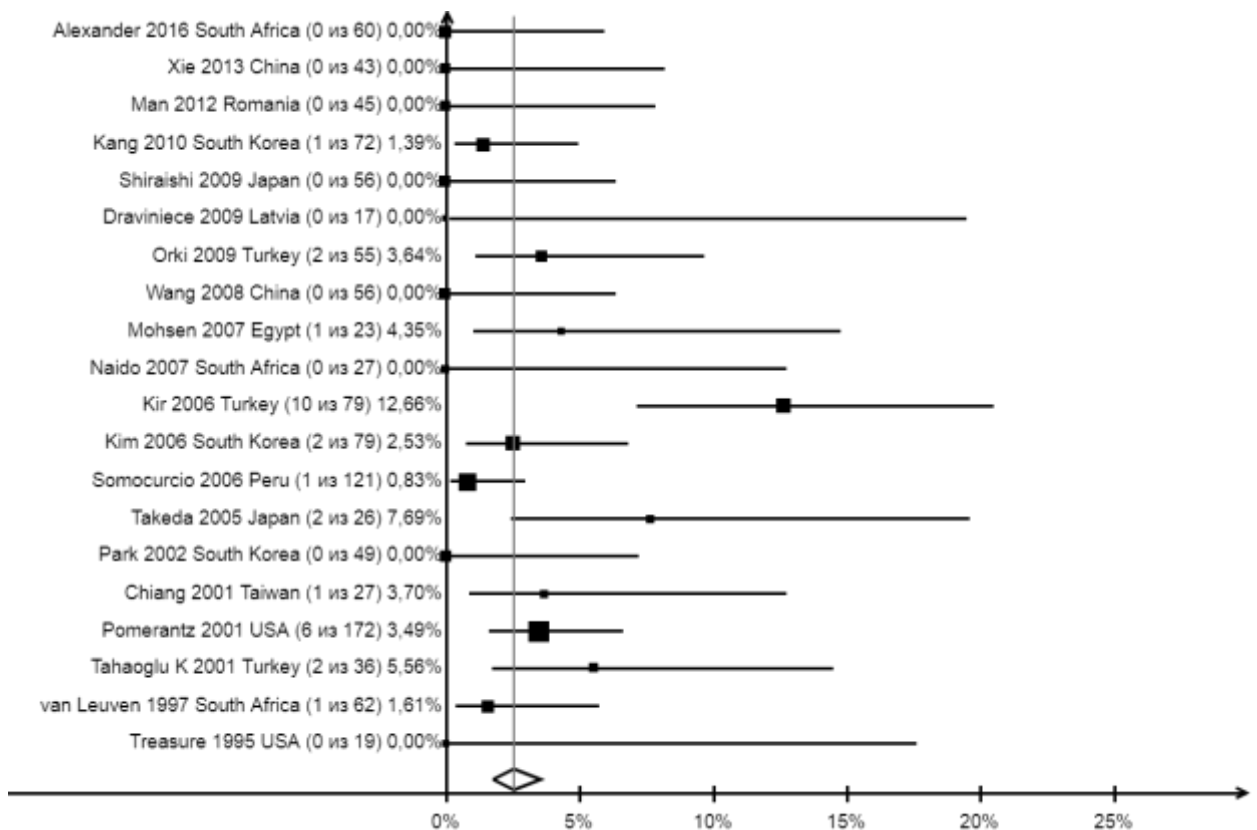


Рисунок. 7 Частота послеоперационной летальности

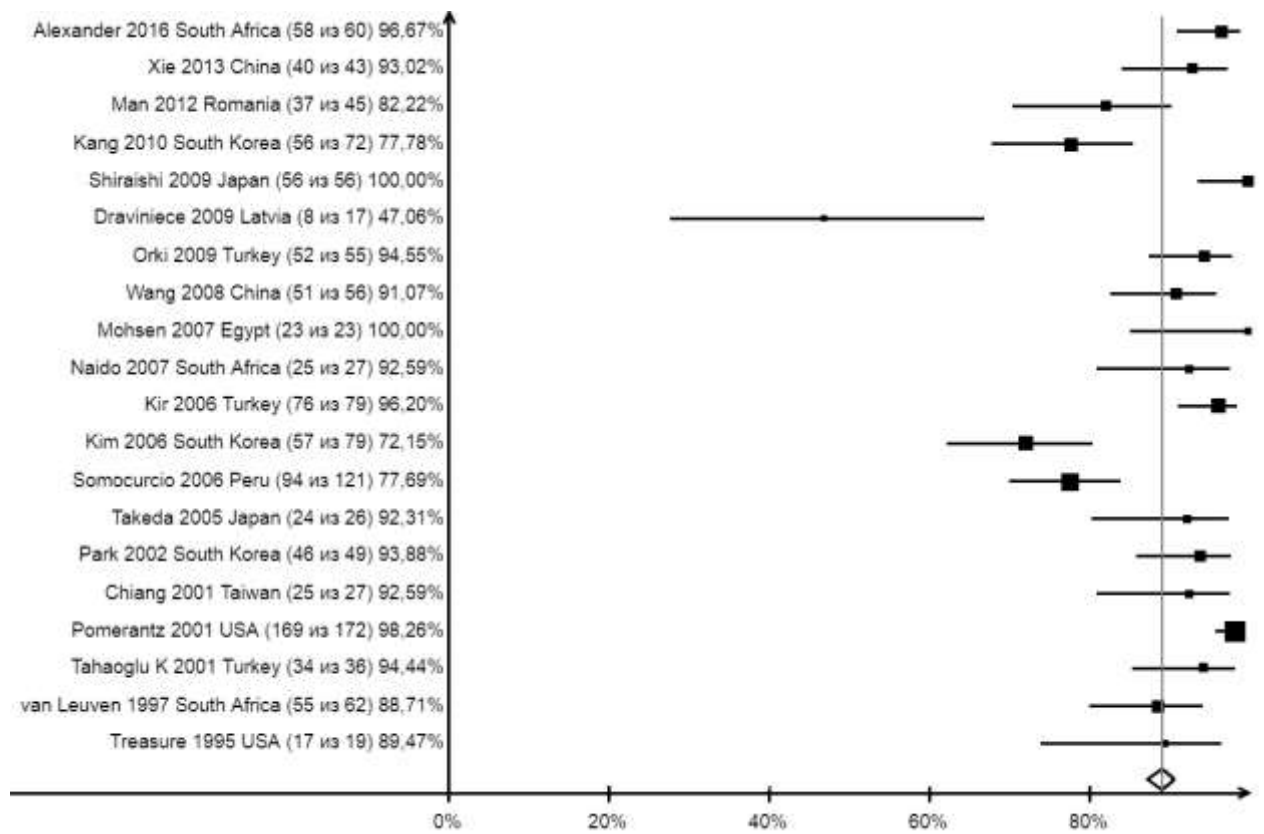


Рисунок. 8 Частота МБТ (-) после операции

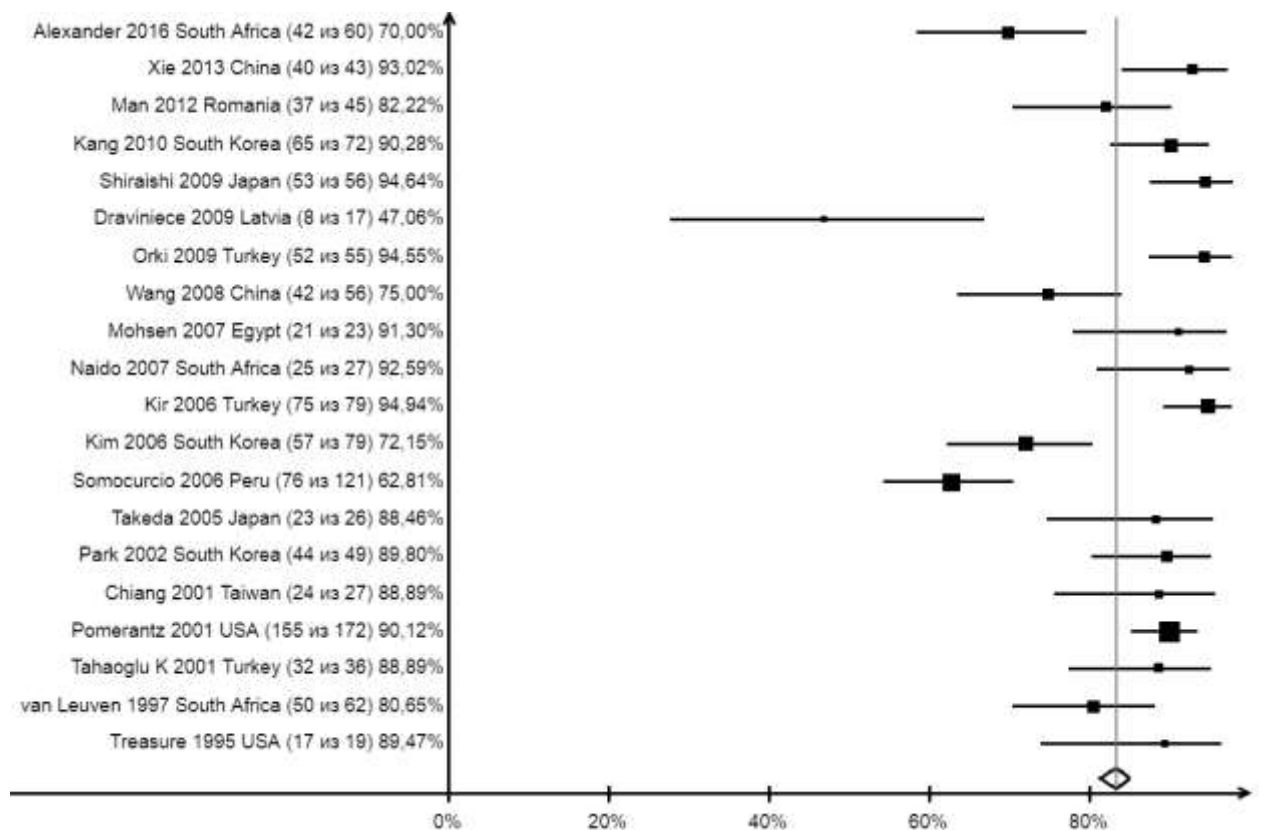


Рисунок. 9 Частота благоприятного результата (успешное завершение курса лечения по критериям ВОЗ)

Представленные данные свидетельствуют, что частота послеоперационных осложнений (от 0 до 39%) и послеоперационная летальность (от 0 до 12,5%) варьировала в очень широких пределах.

Разноречивы и данные по эффективности хирургического лечения, под которыми одни авторы подразумевали только прекращение бактериовыделения, а другие, помимо этого, рентгенологические и клинические данные. В целом, в большинстве публикаций благоприятный результат хирургического лечения отмечен в 89 и более процентов. Обзор приведенных литературных данных подтверждает мнение экспертов ВОЗ [506, 507] об отсутствии достаточно аргументированных работ, отражающих возможность хирургического метода лечения у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом. В связи с вышеизложенным возникает необходимость уточнения показаний к хирургическому лечению и сроков выполнения операций у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом органов дыхания с использованием современных технических средств. Для обоснования новых подходов есть потребность изучения не только непосредственных, но и особенно отдаленных результатов хирургического лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулёзом, чего в отечественных публикациях последнего десятилетия нами не найдено.

Анализ частоты послеоперационных рецидивов при хирургическом лечении МЛУ туберкулеза найден нами лишь в 4 публикациях последних 2 десятилетий (таблица №6, Рис. 10).

По данным 4-х авторов [207, 368, 433, 459], приведенных в таблице 6 и на рисунке 4, после 336 операций рецидивы были в 29 случаях (8,6% ДИ: 6,1% - 11,8%), причем публикаций, где не было рецидивов, нами не найдено, как и работ, посвященных отдаленным результатам хирургического лечения ШЛУ туберкулеза.

В заключении литобзора мы посчитали необходимым сделать акцент и на том, что в комплексном лечении ЛУ туберкулеза важна послеоперационная химиотерапия и предоперационная подготовка, целью которой является снижение биологической активности популяции МБТ в

очагах поражения, однако стоит помнить о том, что при МЛУ/ШЛУ туберкулезе возможности предоперационной химиотерапии ограничены, более половины пациентов остаются бациллярными к моменту операции [178].

Таблица 6. Частота послеоперационных рецидивов при хирургическом лечении МЛУ туберкулёза

| Автор                      | Год  | Число опери-<br>рован-<br>ных | Число реци-<br>дивов | % реци-<br>дивов | 95%-ные ДИ |        |
|----------------------------|------|-------------------------------|----------------------|------------------|------------|--------|
|                            |      |                               |                      |                  | от         | до     |
| Kir A., Турция [368]       | 2006 | 74                            | 1                    | 1,35%            | 0,33%      | 4,86%  |
| Shiraishi Y., Япония [459] | 2004 | 30                            | 3                    | 10,00%           | 3,76%      | 22,07% |
| Pomerantz B.J., США [433]  | 2001 | 172                           | 20                   | 11,63%           | 7,72%      | 16,71% |
| Стрелис А.К., Томск, [207] | 2002 | 60                            | 5                    | 8,33%            | 3,76%      | 16,20% |
| Всего                      |      | 336                           | 29                   | 8,63%            | 6,11%      | 11,82% |

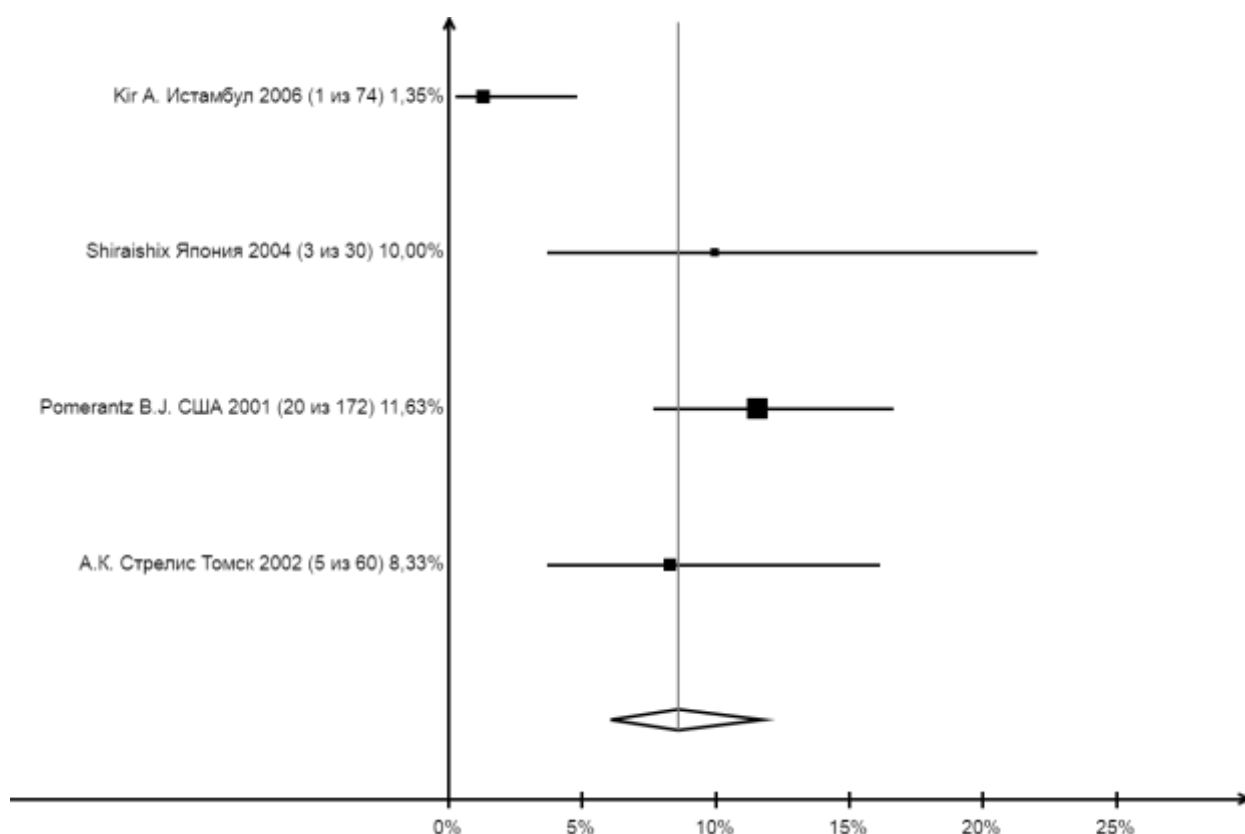


Рисунок. 10 Частота послеоперационных рецидивов

Возможное наличие скрытой лекарственной устойчивости к дополнительному числу ПТП диктует необходимость бактериологического исследования резекционного материала с целью ранней коррекции химиотерапии в ближайшем послеоперационном исследовании [38, 205, 213]. Выполнение этого условия обусловлено тем, что при МЛУ/ШЛУ туберкулезе хирургическое вмешательство связано с высоким риском развития рецидива туберкулеза в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, при том, что послеоперационные рецидивы у больных МЛУ/ШЛУ ТБ встречаются в 2-3 раза чаще, чем при других формах заболевания [182, 116].

Необходимость ускоренной диагностики скрытой МЛУ/ШЛУ МБТ и раннего подбора наиболее рациональной химиотерапии в послеоперационном периоде продиктована еще и тем, что после операции нужно стремиться к ограничению времени пребывания абациллированного больного в стационаре ввиду возможности заражения лекарственно-резистентными штаммами от других больных. Особые возможности в данном случае открывают такие методы ускоренной диагностики, как ВАСТЕС [56] и молекулярно-генетические микрочиповые технологии [26].

Еще в 2002 году F. Drobniewski и соавт., анализируя летальные исходы у терапевтических больных МЛУ туберкулезом, привели в качестве одного из факторов риска смертности невозможность получения результатов микробиологического исследования в течение 30 дней или назначения трех и более препаратов, к которым сохранена чувствительность [317].

Последнее положение еще раз подтверждает необходимость ускоренных методов диагностики множественной лекарственной устойчивости (ВАСТЕС, молекулярно-генетических методов: ПЦР в режиме реального времени - Xpert MTB/RIF и ПЦР-ТБ биочипов) в том числе резекционного материала (учитывая возможность скрытой лекарственной резистентности) для максимально ранней коррекции химиотерапии с учетом чувствительности к ПТП. Учитывая, что зачастую ФКТ процесс двусторонний, ранняя коррекция режима химиотерапии у больных лекарственно – устойчивым туберкулезом с выраженными специфическими

изменениями в контрлатеральном легком способствует их рассасыванию и уплотнению [11, 19, 22, 38, 62, 69, 70, 81, 82, 85, 88, 95, 97, 103, 106, 107, 113, 120, 130, 132, 134, 135, 139, 143, 177, 186, 213, 223, 279, 316, 380].

#### РЕЗЮМЕ:

Анализ литературы показывает высокую частоту распространения МЛУ/ШЛУ туберкулеза. Ведущими причинами сложившейся эпидемиологически опасной ситуации являются неадекватная химиотерапия, поздняя диагностика лекарственной устойчивости МБТ и отсутствие своевременно проведенного хирургического лечения. Повышение эффективности лечения больных с множественно- и широко-лекарственно устойчивым туберкулезом – одна из проблем современной фтизиатрии, которая может быть решена широким применением хирургических методов.

Отсутствие единого подхода к определению показаний и сроков проведения операций при МЛУ/ШЛУ туберкулезе диктует необходимость их уточнения. Учитывая высокий риск развития послеоперационных осложнений, возможность развития рецидива туберкулеза, у больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, существует необходимость выявления истинной лекарственной устойчивости из операционного материала и своевременной коррекции химиотерапии в ближайшем послеоперационном периоде. Также существует необходимость дифференцированного уточнения длительности и характера послеоперационной терапии у этой категории больных.

Изучению этих вопросов посвящены последующие главы диссертации.

## Глава II

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили 1259 больных, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу деструктивного туберкулеза органов дыхания в туберкулезном легочно-хирургическом отделении УКБ «Фтизиопульмонологии» Первого МГМУ им. М.И. Сеченова в период с 2011 по 2017 год. Согласно установленной лекарственной чувствительности и задачам исследования, наблюдавшиеся нами больные были разделены на пять группы:

- I. ШЛУ- 311 чел. (24,7%), у которых выявлена широкая лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам;
- II. МЛУ - 489 чел. (38,8%), у которых выявлена множественная лекарственная устойчивость;
- III. ПолиЛУ – 107 чел. (8,5%) с лекарственной устойчивостью к двум и более противотуберкулезным препаратам, за исключением одновременного сочетания изониазида и рифампицина;
- IV. МоноЛУ – 97 чел. (7,7%) с монорезистентностью только к одному ПТП;
- V. ЛЧ– 255 чел. (20,2%) с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Для более объективной оценки результатов исследования, внутри каждой из вышеперечисленных групп были выделены по три подгруппы, в зависимости от радикальности выполненной операции – это радикальные, условно - радикальные и паллиативные вмешательства:

- радикальные (613 больных), когда после резекции легких ни на КТ, ни пальпаторно не оставалось туберкулезных изменений в легких, плевре и ВГЛУ.

- условно-радикальные (575 больных), 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.

- **паллиативные** (71 пациент), 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.

Группировка по степени радикальности представлена в таблице 7.

Таблица 7. Группировка больных по степени радикальности операций

|              |                  | <b>Радикальные</b> | <b>Условно -<br/>радикальные</b> | <b>Паллиативные</b> | <b>Всего</b>           |
|--------------|------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>ПШ</b>    | Число<br>больных | 80<br>(25,7%)      | 193<br>(62,1%)                   | 38<br>(12,2%)       | <b>311<br/>(100%)</b>  |
| <b>МШ</b>    | Число<br>больных | 241<br>(49,3%)     | 228<br>(46,6%)                   | 20<br>(4,1%)        | <b>489<br/>(100%)</b>  |
| <b>ПолнШ</b> | Число<br>больных | 53<br>(49,5%)      | 47<br>(44,0%)                    | 7<br>(6,5%)         | <b>107<br/>(100%)</b>  |
| <b>МоноШ</b> | Число<br>больных | 64<br>(86,0%)      | 32<br>(33,0%)                    | 1<br>(1,0%)         | <b>97<br/>(100%)</b>   |
| <b>Ч</b>     | Число<br>больных | 175<br>(68,6%)     | 75<br>(29,4%)                    | 5<br>(2,0%)         | <b>255<br/>(100%)</b>  |
| <b>ИТОГО</b> | Число<br>больных | 613<br>(48,7%)     | 575<br>(45,7%)                   | 71<br>(5,6%)        | <b>1259<br/>(100%)</b> |

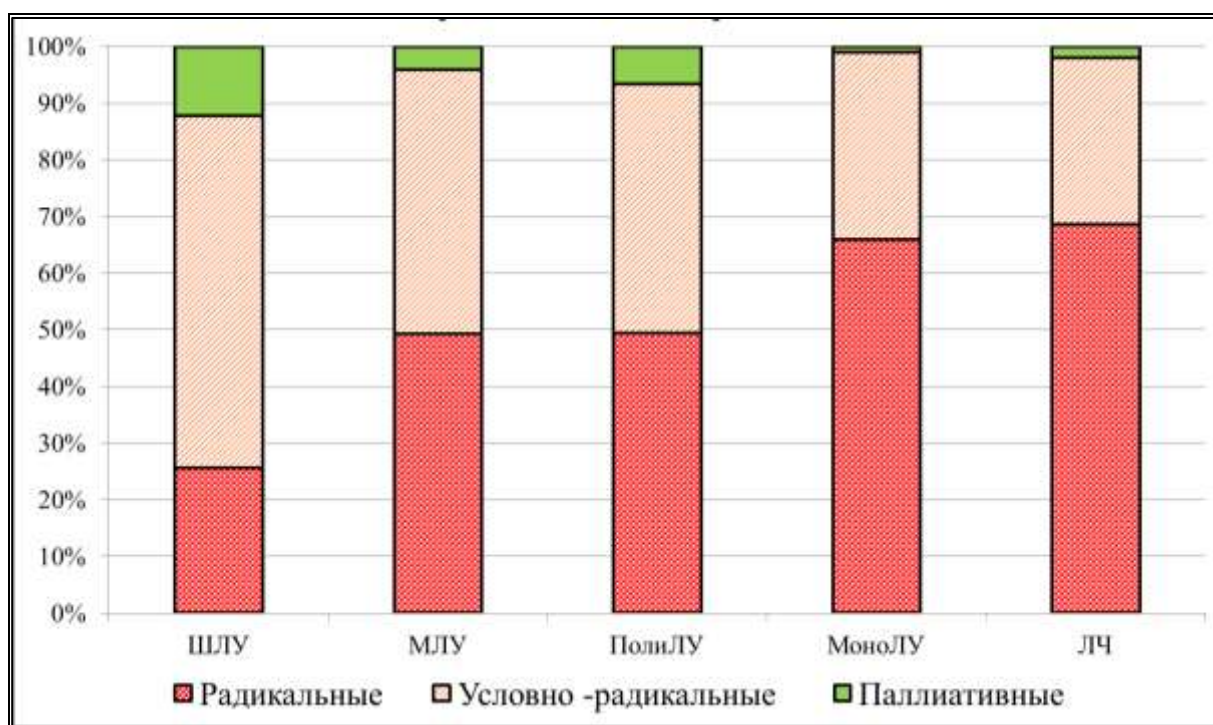


Рисунок. 11. Распределение пациентов по радикальности операций в зависимости от степени устойчивости возбудителя

Из таблицы 7 и рисунка 11 видно, что чем более устойчив возбудитель, тем реже удастся выполнить радикальные операции.

Таблица 8. Возрастно-половая характеристика оперированных больных

| Группы больных | Возраст (годы) |     |       |      |       |      |       |      |             |      | Пол |      |     |      |
|----------------|----------------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|-------------|------|-----|------|-----|------|
|                | до 18          |     | 18-29 |      | 30-39 |      | 40-49 |      | 50 и старше |      | м   |      | ж   |      |
|                | ач             | %   | ач    | %    | ач    | %    | ач    | %    | ач          | %    | ач  | %    | ач  | %    |
| ШЛУ            | 16             | 5,1 | 124   | 40,0 | 84    | 27,0 | 52    | 16,7 | 35          | 11,2 | 174 | 56,0 | 137 | 44,0 |
| МЛУ            | 37             | 7,6 | 171   | 35,0 | 143   | 29,2 | 74    | 15,1 | 64          | 13,1 | 274 | 56,0 | 215 | 44,0 |
| ПолиЛУ         | 6              | 5,6 | 26    | 24,3 | 25    | 23,4 | 30    | 28,0 | 20          | 18,7 | 56  | 52,3 | 51  | 47,7 |
| МоноЛУ         | 4              | 4,1 | 24    | 24,7 | 23    | 23,7 | 28    | 28,9 | 18          | 18,6 | 51  | 52,6 | 46  | 47,4 |
| ЛЧ             | 23             | 9,0 | 77    | 30,2 | 80    | 31,4 | 35    | 13,7 | 40          | 15,7 | 135 | 53,0 | 120 | 47,0 |

Из таблицы 8 видно, что сравниваемые группы были практически сопоставимы по возрастно-половому составу. В обеих группах, в основном, преобладали пациенты в возрасте от 30 до 49 лет, а по половому составу мужчин было больше, чем женщин. Всего было оперировано 1259 пациентов в возрасте от 16 до 88 лет. Средний возраст оперированных составил 37 лет.

Данные по распределению больных по клиническим формам заболевания на момент поступления в клинику представлены в таблице 9 и на рисунках 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Таблица 9. Клинические формы туберкулеза при поступлении в клинику

| <b>Формы туберкулеза</b>               | <b>ШЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ПолиЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МоноЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ЛЧ</b><br>а.ч.(%) | <b>Всего</b><br>а.ч.(%)      |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>Фиброзно-кавернозный туберкулез</b> | 259<br>(83,3%)        | 285<br>(58,3%)        | 56<br>(52,3%)            | 41<br>(42,3%)            | 100<br>(39,2%)       | <b>741</b><br><b>(58,9%)</b> |
| <b>Кавернозный туберкулез</b>          | 11<br>(3,5%)          | 48<br>(9,8%)          | 8<br>(7,5%)              | 9<br>(9,3%)              | 32<br>(12,5%)        | <b>108</b><br><b>(8,6%)</b>  |
| <b>Казеозная пневмония</b>             | 6<br>(2,0%)           | 15<br>(3,1%)          | 2<br>(1,9%)              | -                        | 9<br>(3,5%)          | <b>32</b><br><b>(2,5%)</b>   |
| <b>Туберкулемы с распадом</b>          | 27<br>(8,7%)          | 127<br>(26,0%)        | 36<br>(33,6%)            | 40<br>(41,2%)            | 91<br>(35,7%)        | <b>321</b><br><b>(25,5%)</b> |
| <b>Туберкулезная эмпиема</b>           | 5<br>(1,5%)           | 8<br>(1,6%)           | 3<br>(2,8%)              | 4<br>(4,1%)              | 14<br>(5,5%)         | <b>34</b><br><b>(2,7%)</b>   |
| <b>Цирротический туберкулез</b>        | -                     | 5<br>(1,0%)           | -                        | 2<br>(2,1%)              | 7<br>(2,7%)          | <b>14</b><br><b>(1,1%)</b>   |
| <b>Рак+Туберкулез</b>                  | 3<br>(1,0%)           | 1<br>(0,2%)           | 2<br>(1,9%)              | 1<br>(1,0%)              | 2<br>(0,8%)          | <b>9</b><br><b>(0,7%)</b>    |
| <b>Всего</b>                           | 311                   | 489                   | 107                      | 97                       | 255                  | <b>1259</b><br><b>(100%)</b> |

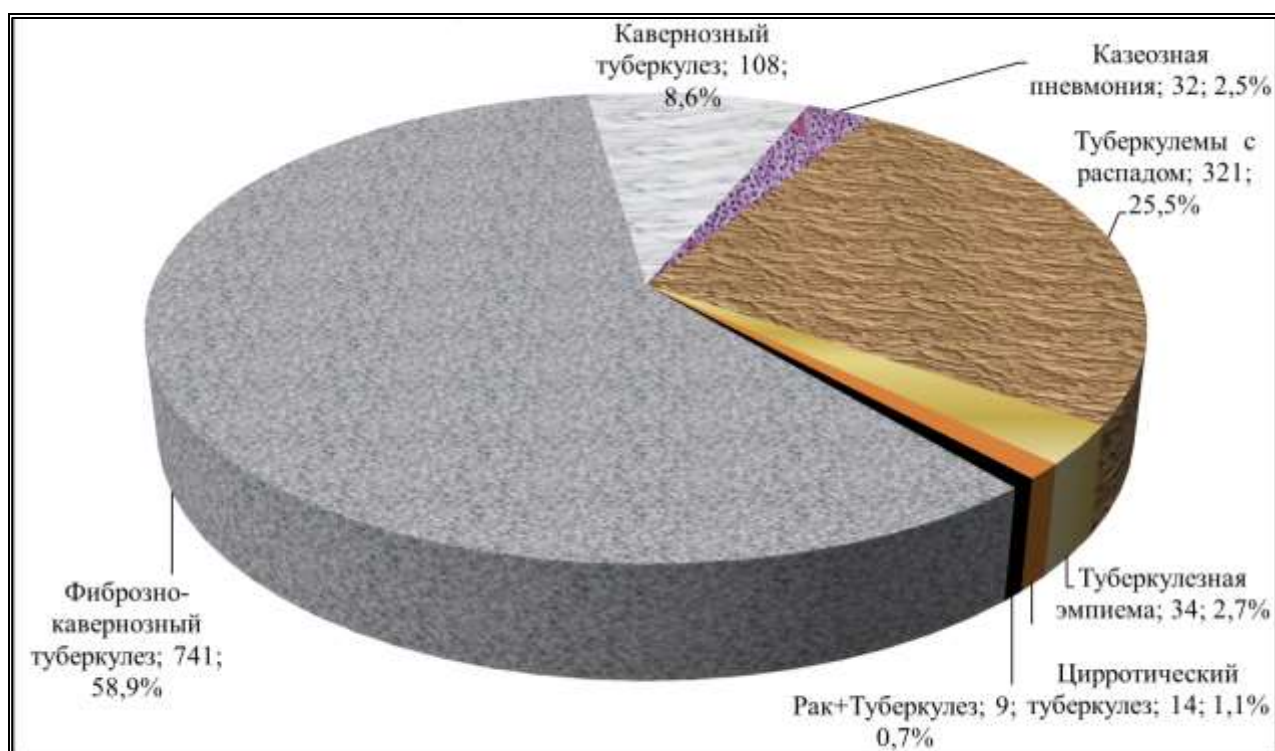


Рисунок 12. Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза при поступлении

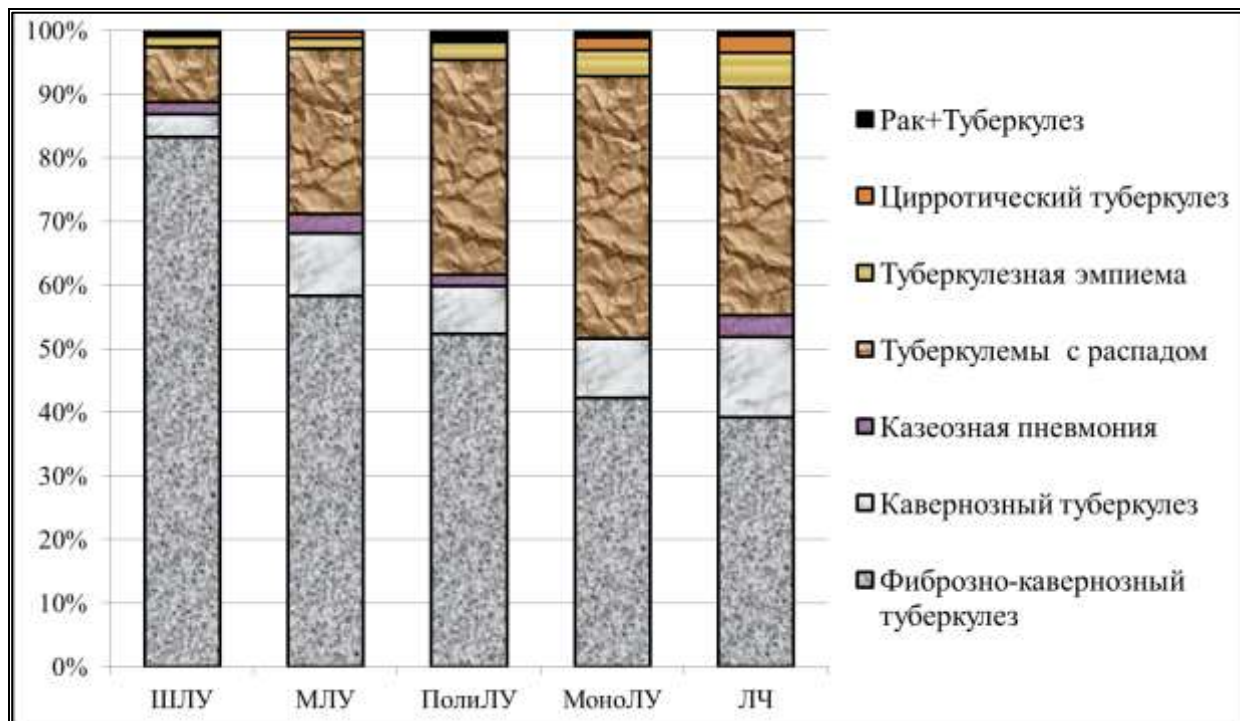


Рисунок 13. Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза при поступлении в зависимости от устойчивости туберкулеза

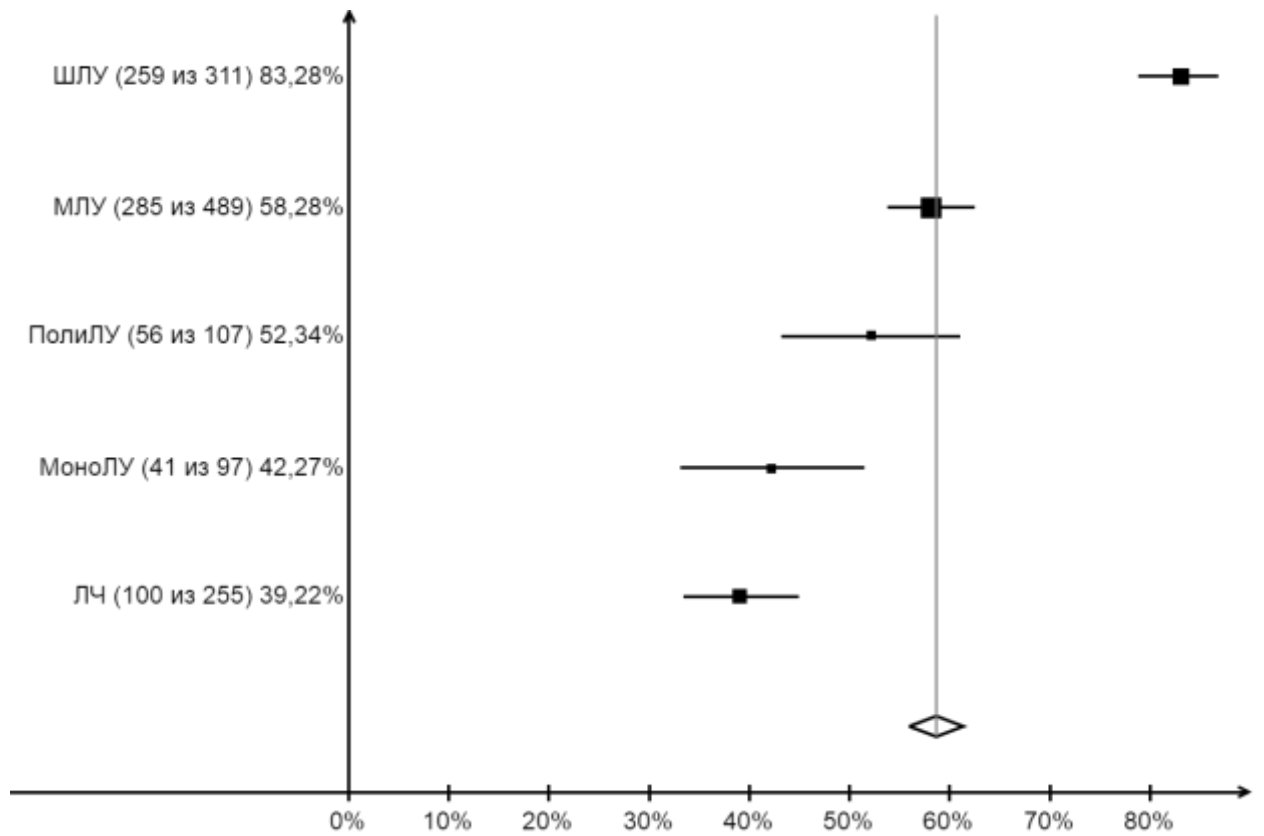


Рисунок. 14. Доля пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом

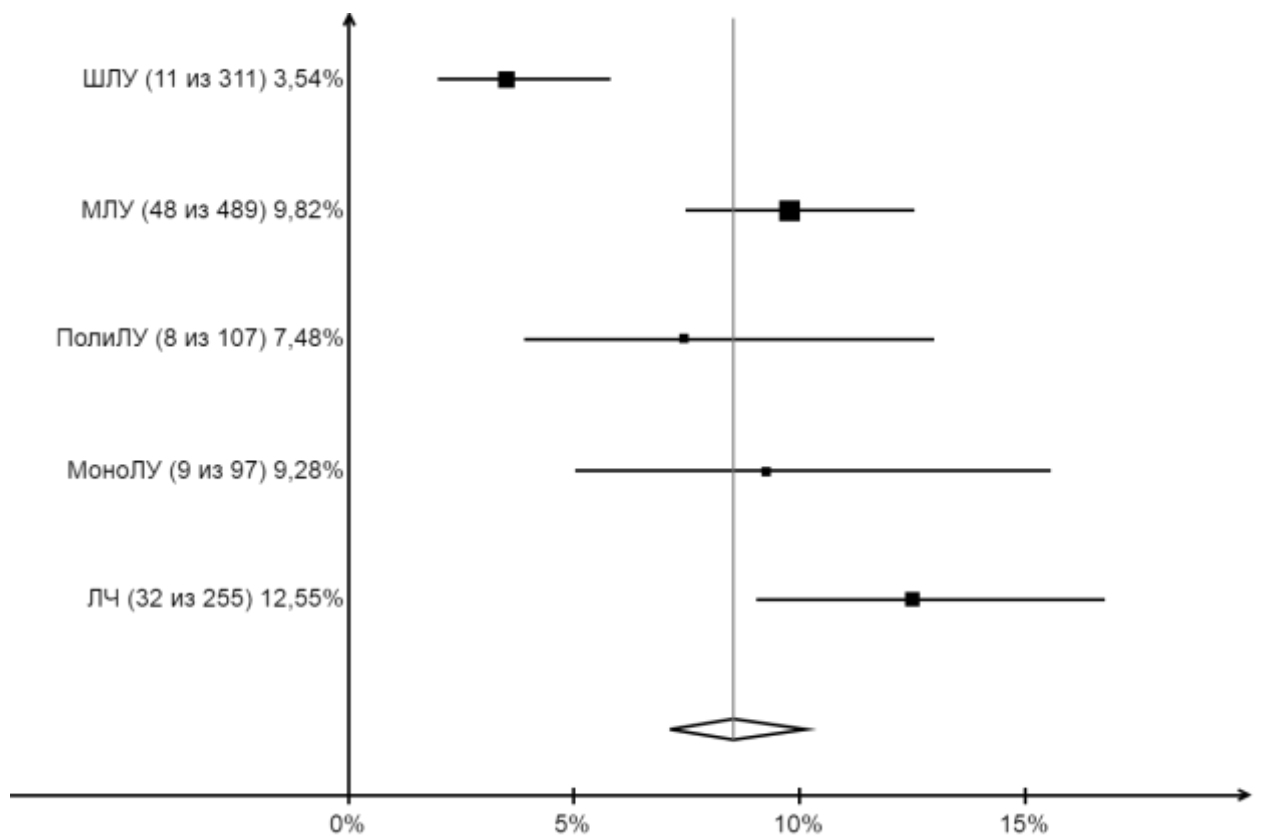


Рисунок 15. Доля пациентов с кавернозным туберкулезом

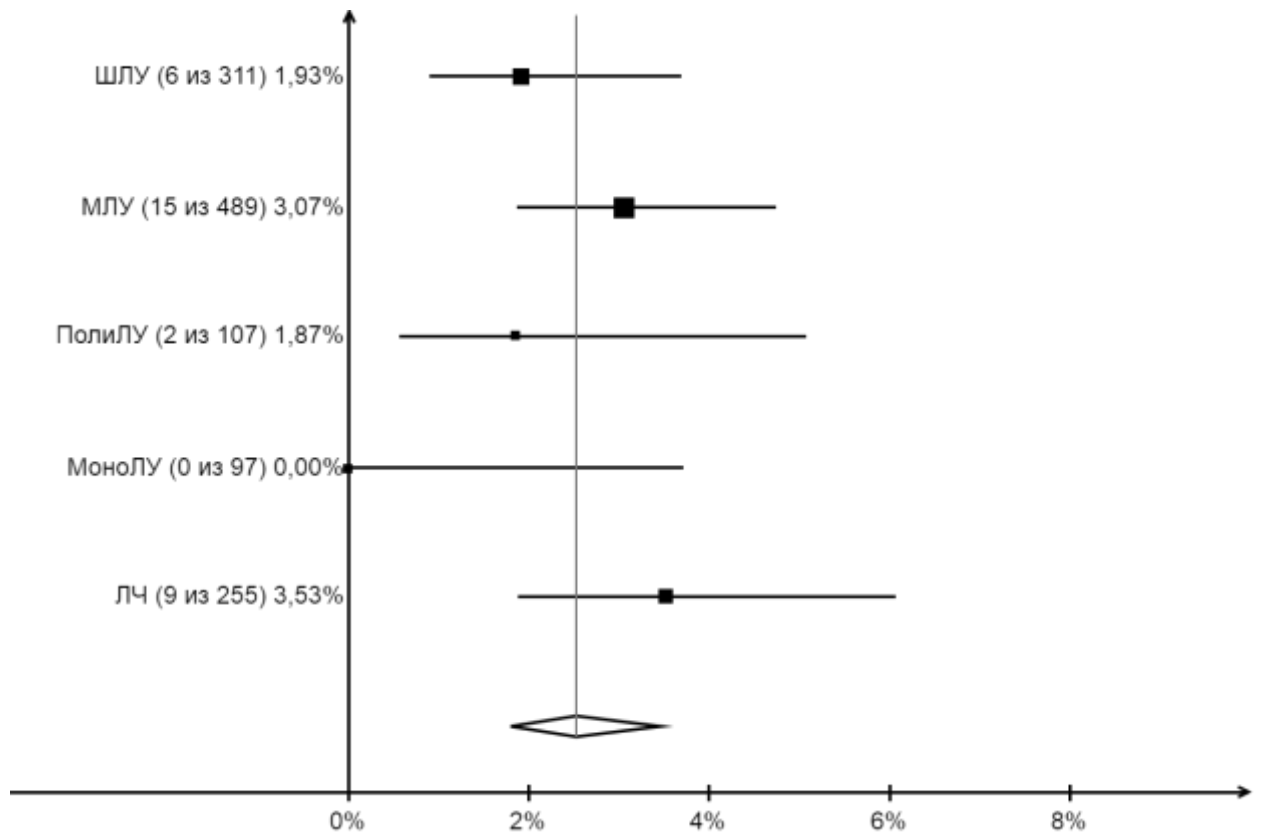


Рисунок 16. Доля пациентов с казеозной пневмонией

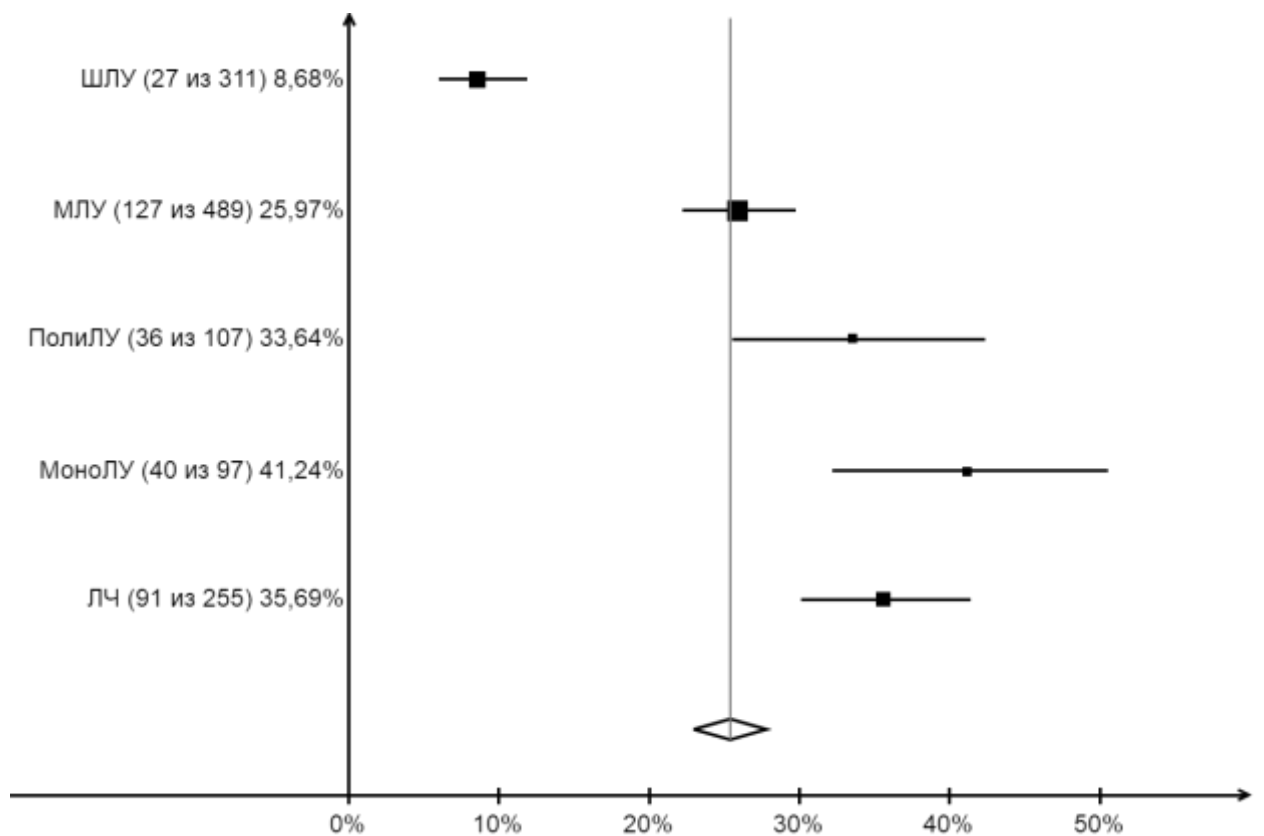


Рисунок 17. Доля пациентов с туберкулемами с распадом

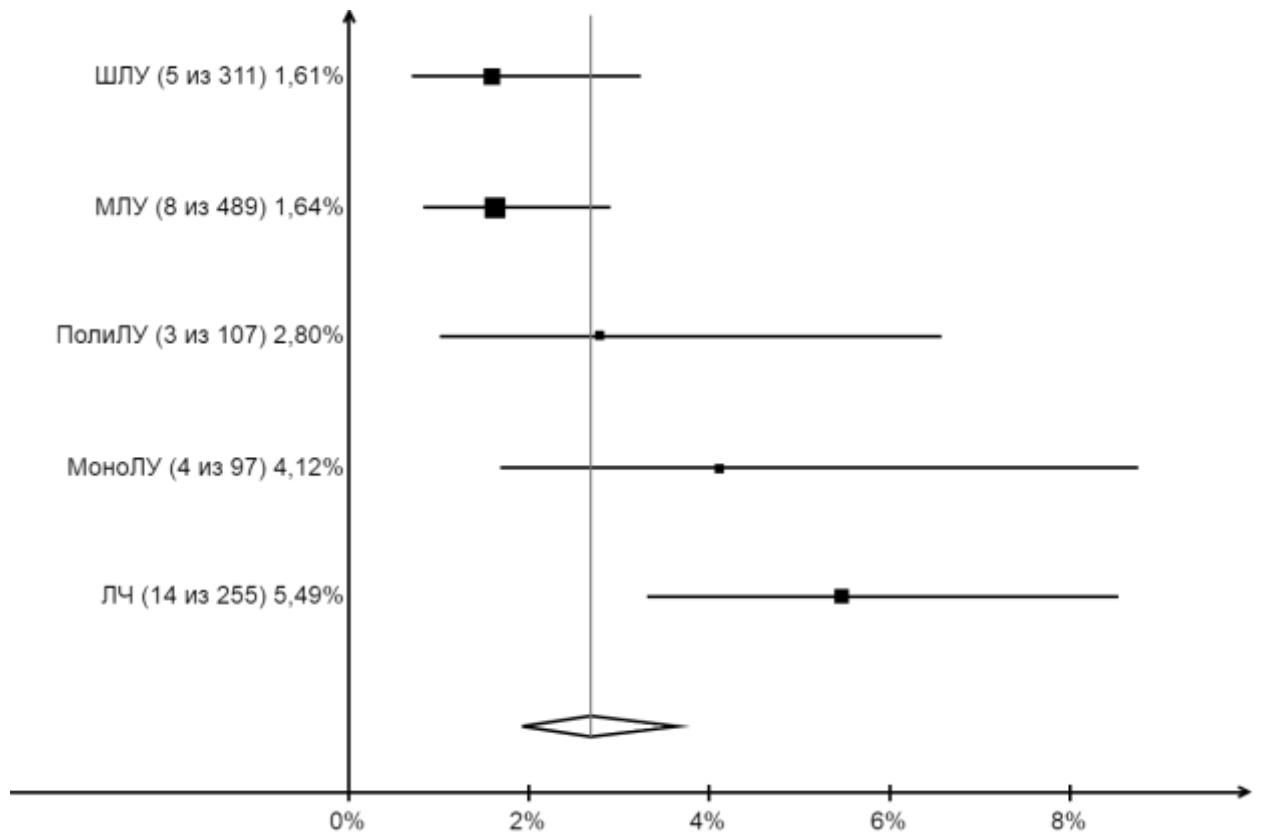


Рисунок 18. Доля пациентов с туберкулезной эмпиемой

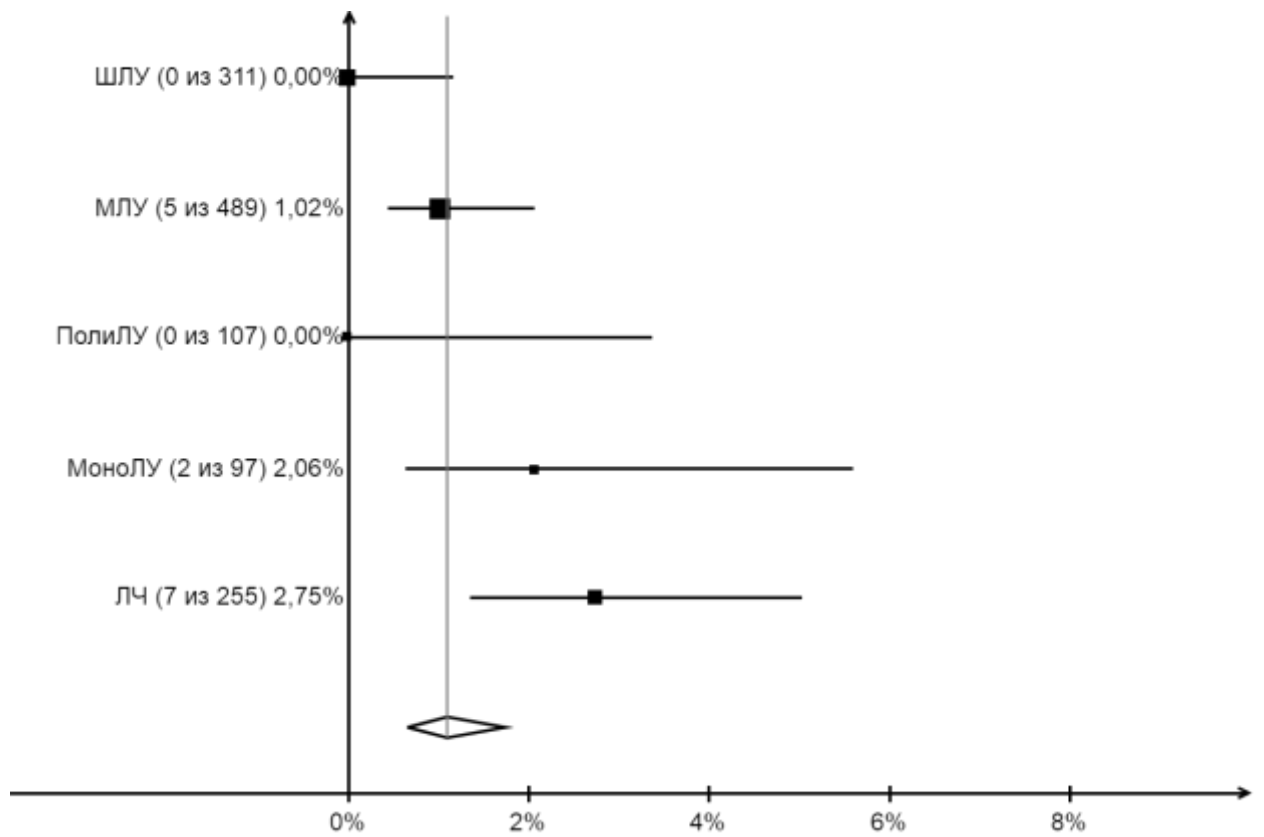


Рисунок 19. Доля пациентов с цирротическим туберкулезом

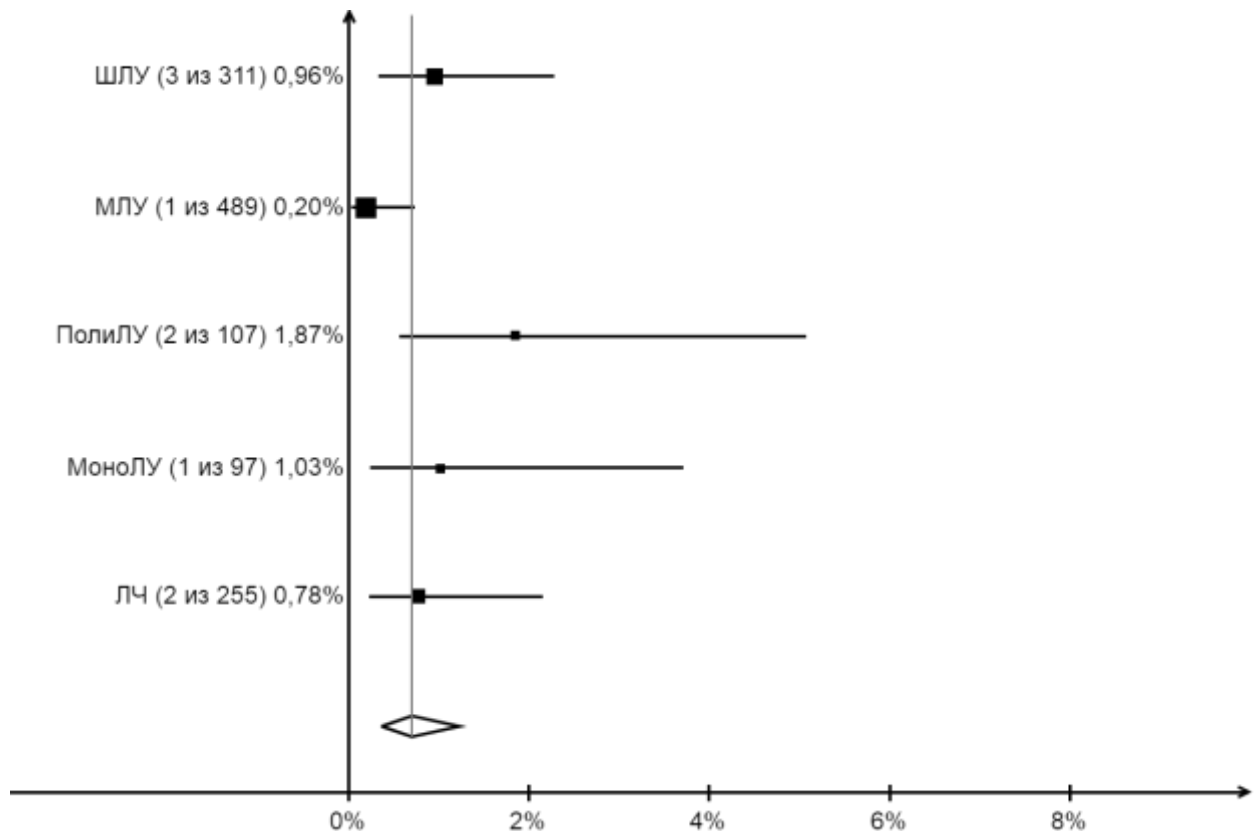


Рисунок 20. Доля пациентов с сочетанием рак+туберкулез

Только для редкого варианта рак+туберкулез различия в частоте в группах с разными степенями устойчивости недостоверны, для всех остальных клинических форм имеются высоко достоверные различия.

Во всех группах преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (741 чел. – 58,9%, 95% ДИ: 56,1%-61,6%), при этом самый большой процент пациентов с ФКТ наблюдался в группе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью – 259 чел. (83,3% ДИ: 79,0% - 87,0%) и 285 чел. (58,3% ДИ: 54,0% - 62,5%), соответственно, а относительно наименьший процент - в группе с сохраненной лекарственной чувствительностью – 100 чел. (39,2% ДИ: 33,6% - 45,1%). Туберкулемы легких с распадом, напротив, реже встречались в группе с ШЛУ – 27 чел. (8,7% ДИ: 6,1% - 12,0%) и МЛУ – 127 чел. (26,0% ДИ: 22,3% - 29,9%), по сравнению с другими группами (ЛЧ – 91 чел. (35,7% ДИ: 30,2% - 41,5%), МоноЛУ- 40 чел. (41,2% ДИ: 32,3% - 50,7%), ПолиЛУ-36 чел. (33,6% ДИ:

25,6% - 42,5%). Такая форма, как цирротический туберкулез легких, совсем не встречалась в группах у больных с ШЛУ и ПолиЛУ, в остальных группах находилась в пределах от 1,0% до 2,7%. Казеозная пневмония встречалась во всех группах, за исключением МоноЛУ (ШЛУ – 6 чел. (1,9% ДИ: 0,9% - 3,7%), МЛУ – 15 чел. (3,1% ДИ: 1,9% - 4,8%), ПолиЛУ – 2 чел. (1,9% ДИ: 0,6% - 5,1%), ЛЧ – 9 чел. (3,5% ДИ: 1,9% - 6,1%). Туберкулезная эмпиема выявлялась во всех группах без исключения с частотой от 1,5% до 5,5%. Обращает на себя внимание то, что во всех группах встречались пациенты с сочетанием рака легких и туберкулеза (всего 9 человек), получавшие ранее лечение у фтизиатра по поводу туберкулеза легких, сочетание с онкопроцессом у них было верифицировано только в нашей клинике.

Данные о длительности заболевания у наших больных представлены в следующей таблице 10 и на рисунке 21.

Таблица 10. Длительность заболевания

| <b>Длительность<br/>заболевания</b> | <b>ШЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ПолиЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МоноЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ЛЧ</b><br>а.ч.(%) |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>до 1 года</b>                    | 45<br>(14,5%)         | 179<br>(36,6%)        | 53<br>(49,5%)            | 51<br>(52,6%)            | 155<br>(60,8%)       |
| <b>1-2 года</b>                     | 82<br>(26,4%)         | 123<br>(25,2%)        | 25<br>(23,4%)            | 35<br>(36,1%)            | 70<br>(27,4%)        |
| <b>3-4 года</b>                     | 59<br>(19,0%)         | 70<br>(14,3%)         | 12<br>(11,2%)            | 6<br>(6,2%)              | 11<br>(4,3%)         |
| <b>5-6 лет</b>                      | 33<br>(10,6%)         | 38<br>(7,8%)          | 2<br>(1,9%)              | 3<br>(3,1%)              | 7<br>(2,7%)          |
| <b>7-8 лет</b>                      | 30<br>(9,6%)          | 23<br>(4,7%)          | 1<br>(0,9%)              | 2<br>(2,0%)              | 3<br>(1,2%)          |
| <b>9-10 лет</b>                     | 20<br>(6,4%)          | 10<br>(2,0%)          | 3<br>(2,8%)              | -                        | 4<br>(1,6%)          |
| <b>более 10 лет</b>                 | 42<br>(13,5%)         | 46<br>(9,4%)          | 11<br>(10,3%)            | -                        | 5<br>(2,0%)          |
| <b>Всего пациентов</b>              | 311                   | 489                   | 107                      | 97                       | 255                  |

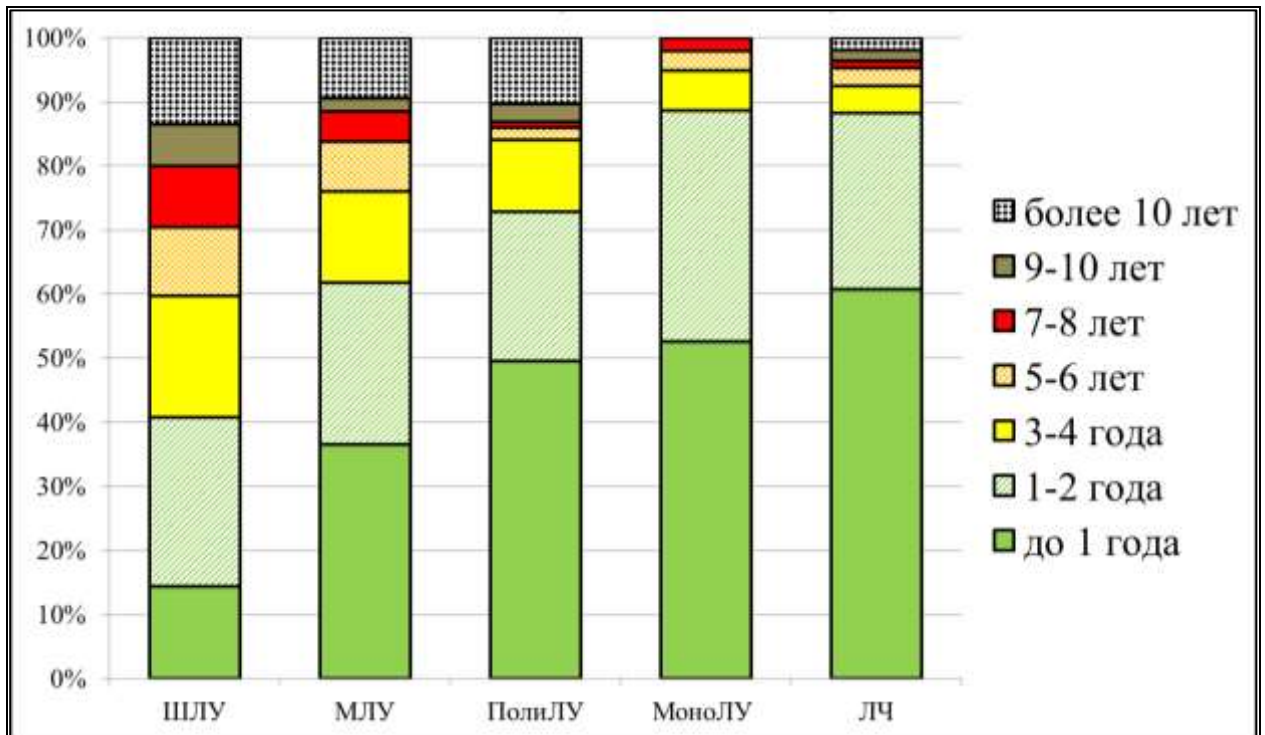


Рисунок. № 21. Распределение пациентов по длительности заболевания в зависимости от устойчивости возбудителя

Из рисунка 21 следует, что чем больше длительность заболевания, тем устойчивее возбудитель.

Продолжительность заболевания с момента выявления до поступления в клинику колебалась от полугода до 3 лет и более, причём 61,6% из всех 1259 пациентов имели давность заболевания более 1 года. Пациенты с длительностью заболевания до одного года более чем в половине случаев встречались в группе с сохранённой лекарственной чувствительностью (ЛЧ) и монорезистентностью (МоноЛУ) – 60,8% и 52,6%, соответственно, в то время как в группе с ШЛУ и МЛУ длительность до года встречалась лишь в 14,5% и 36,6%, соответственно.

Характеристика бактериовыделения на момент операции представлена в таблице 11 и на рисунке 22.

Таблица 11. Бактериовыделение на момент операции

| <b>Характеристика бактериовыделения</b>               | <b>ШЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ПолиЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>МоноЛУ</b><br>а.ч.(%) | <b>ЛЧ</b><br>а.ч.(%) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>МБТ (+)</b>                                        | 297<br>(95,5%)        | 416<br>(85,1%)        | 97<br>(90,6%)            | 62<br>(64,0%)            | 168<br>(65,9%)       |
| <b>МБТ (-)</b>                                        | 14<br>(4,5%)          | 73<br>(14,9%)         | 10<br>(9,4%)             | 35<br>(36,0%)            | 87<br>(34,1%)        |
| <b>Чувствительность до операции была неизвестна</b>   | 32<br>(10,3%)         | 177<br>(36,2%)        | 30<br>(28,0%)            | 47<br>(48,4%)            | 149<br>(58,4%)       |
| <b>Чувствительность на момент операции определена</b> | 279<br>(89,7%)        | 312<br>(63,8%)        | 77<br>(72,0%)            | 50<br>(51,6%)            | 106<br>(41,6%)       |
| <b>Всего пациентов</b>                                | 311                   | 489                   | 107                      | 97                       | 255                  |

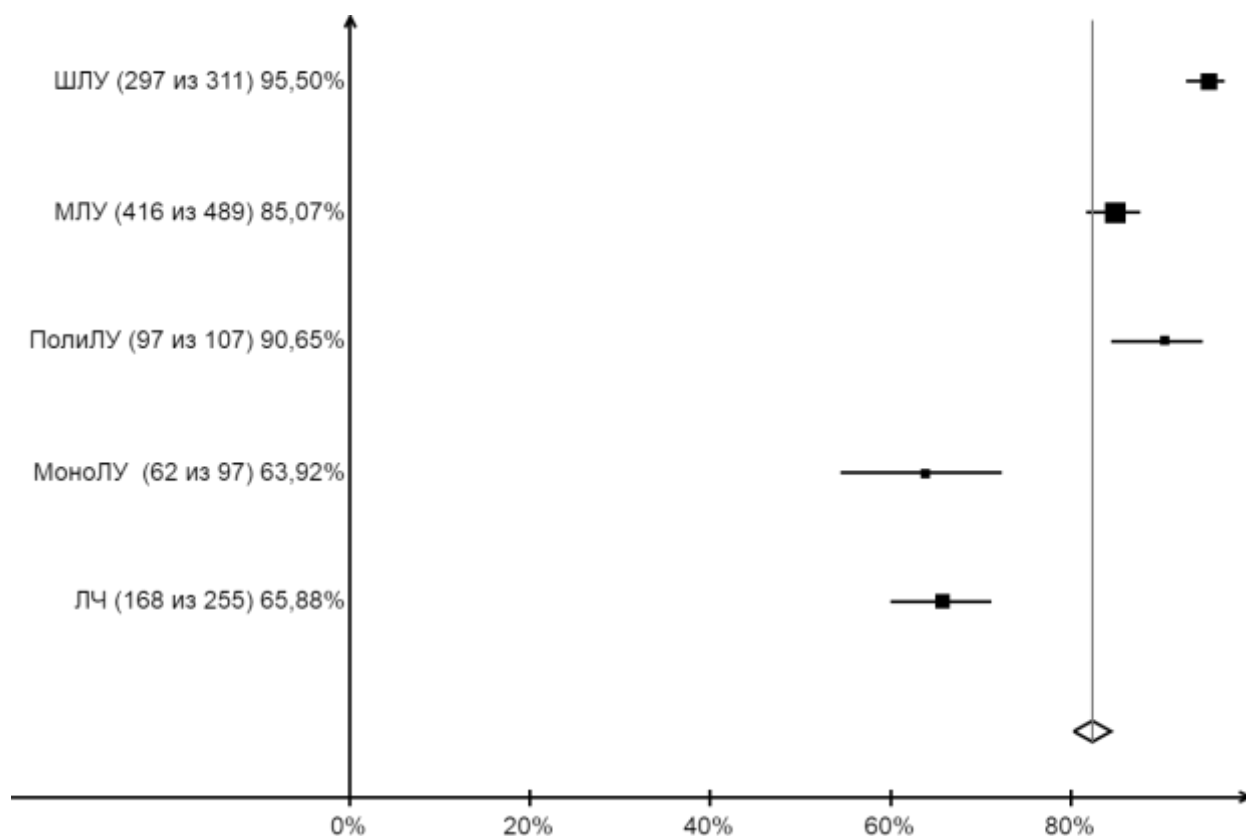


Рисунок 22. Доля пациентов с бактериовыделением на момент операции

На момент операции бактериовыделителями были 1040 (82,6%, 95% ДИ 80,5%-84,7%) из 1259 пациентов. Наибольший процент бактериовыделителей встречался в группах ШЛУ - 297 чел. (95,5% ДИ: 93,0% - 97,3%), Поли ЛУ – 97 чел. (90,7% ДИ: 84,6% - 94,8%) и МЛУ – 416 чел. (85,1% ДИ: 81,8% - 87,9%), при этом в группе с сохранённой чувствительностью и монорезистентностью на момент операции процент бактериовыделителей находился в пределах 64,0%-65,9%. Интересным является и тот факт, что благодаря микробиологическому исследованию операционного материала удалось установить лекарственную устойчивость МБТ той части больных, у которых до операции при микробиологическом исследовании мокроты это не удавалось сделать: ЛЧ – в 58,4%, МоноЛУ – 48,4%, МЛУ – 36,2%, Поли ЛУ-28,0%, ШЛУ – 10,3% случаев.

Примером важности дополнительной возможности уточнить ЛУ по операционному материалу может служить следующее наблюдение.

*Пациентка А, 26 лет, 7.10.13. поступила в УКБ Фтизиопульмонологии I МГМУ им.И.М.Сеченова.*

*Из анамнеза известно, что в мае 2013г при профосмотре на флюорографии были выявлены туберкулемы верхней доли левого легкого, получала лечение ПТП первого ряда (H,R,Z,E) в ПТД по месту жительства в течение 6 месяцев без существенной рентгенологической динамики.*

*В анализах мокроты до операции при многократных исследованиях методом ЛЮМ МБТ (-). Данные о лекарственной устойчивости известны не были, в связи с отсутствием бактериовыделения в анализах мокроты. В процессе лечения отмечались явления лекарственного гепатита.*

*По данным обзорной РГ ОГК (Рис. 23 а) + КТ ОГК в S1-2,3 (Рис. 23 б) на момент поступления определяется несколько туберкулем до 4 см в диаметре с очагами вокруг.*



а

б

Рисунок 23 а - обзорная РГ ОГК в прямой проекции пациентки А. до операции, 23 б - компьютерная томограмма грудной клетки больной . до операции, в верхней доле левого легкого – несколько туберкулем и очаги отсева.

*10.10.2013 была выполнена операция: BATC резекция S1-2 и части S3 левого легкого. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции - 1 час 55 мин. Кровопотеря - 20 мл. Гемотрансфузий не было).*

*Боковая миниторакотомия в 5 м/р слева (5 см). Во 2 м/р установлен торакопорт, через который введена оптика. Плевральная полость заращена в проекции купола. Легкое выделено до корня. В S1-2,3 пальпируется несколько туберкулом до 3 см в диаметре с очагами вокруг. В S4-5 несколько мелких очагов. Междолевая остро разделена. Выделены, перевязаны и пересечены А 1-2, Б 1-2. На основание S1-2, часть S3 наложен аппарат СОМИ-80 в пределах здоровых тканей, прошит, препарат удален. Механический шов укреплен атравматическими. Два дренажа. Послойно швы на рану, кожа косметически.*

*В удаленном препарате на разрезе туберкулемы с распадом до 4 см в диаметре и очаги вокруг (Рис. 24). Гистологическое заключение: Туберкулемы в фазе прогрессирования.*



Рисунок 24. Удаленные S1-2, часть S3 левого легкого больной А., на разрезе туберкулемы, наибольшая - до 4 см в диаметре, и очаги

*При микробиологическом исследовании операционного материала (содержимое туберкулемы) методом ПЦР с использованием ТВ-Биочипов через два дня после операции впервые была выявлена множественная лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину, из этого же образца методом BACTEC MGIT-960 определена множественная лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и канамицину. В результате полученных благодаря операции данных произведена смена I режима химиотерапии на IV режим (до этого 6 месяцев пациентка получала ПТП I ряда в связи с отсутствием данных о лекарственной устойчивости – МБТ(-) в мокроте). Продолжено лечение по схеме: левофлоксацин - 750 мг/сут, пиразинамид – 1,5/сут, протионамид-0,75/сут, теризидон-0,5/сут, ПАСК – 9,0/сут.*

*Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи удалены на третьи сутки после операции. При рентгеноконтроле через 2 недели оперированное легкое расправлено полностью, очагово-инфильтративных и деструктивных изменений не выявлено (Рис. 25 а).*

*Заживление раны первичным натяжением (Рис. 25 б). В анализах мокроты в n/o периоде методом ЛЮМ МБТ(-).*



а



б

Рисунок 25 а - обзорная РГ ОГК в прямой проекции пациентки А. через 2 недели после операции, 25 б – внешний вид и послеоперационный рубец больной через 3 недели после операции.

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

*При контрольном обследовании через 5 лет (12.10.18.)-самочувствие пациентки хорошее. Обострений не было. Снята с учета. Инвалидность сняли через год после операции. Родила ребенка. Работет.*

*Вышеуказанный клинический пример обосновывает пользу хирургического метода не только как метода лечения, но и как метода диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза из операционного материала, при невозможности получения этих данных из мокроты, в следствие отсутствия бактериовыделения. Пациентка, не имея данных о ЛУ МБТ, получала 6 месяцев лечение препаратами, к которым у нее была устойчивость, с развитием побочных реакций в виде лекарственного гепатита и прогрессированием (по данным*

гистологического исследования) туберкулезного процесса на фоне «слепой» неадекватной терапии.

Режимы химиотерапии, которые получали больные до поступления в нашу клинику, представлены в таблице 12 и на рисунке 26.

Таблица 12. Режимы химиотерапии до поступления в УКБ ФП

| Режимы ХТ               | ШЛУ<br>а.ч.(%) | МЛУ<br>а.ч.(%) | ПолиЛУ<br>а.ч.(%) | МоноЛУ<br>а.ч.(%) | ЛЧ<br>а.ч.(%)  | ИТОГО<br>а.ч.(%) |
|-------------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|------------------|
| <b>1.Стандартные:</b>   | 263<br>(84,6%) | 417<br>(85,3%) | 105<br>(98,1%)    | 71<br>(73,2%)     | 205<br>(80,4%) | 1061<br>(84,3%)  |
| <b>I</b>                | 18<br>(5,8%)   | 104<br>(21,3%) | -                 | 36<br>(37,1%)     | 118<br>(46,3%) | 276<br>(21,9%)   |
| <b>II</b>               | -              | -              | 75<br>(70,1%)     | -                 | -              | 75<br>(6,0%)     |
| <b>III</b>              | 14<br>(4,5%)   | 73<br>(14,9%)  | 30<br>(28,0%)     | 35<br>(36,1%)     | 87<br>(34,1%)  | 239<br>(19,0%)   |
| <b>IV</b>               | -              | 240<br>(49,1%) | -                 | -                 | -              | 240<br>(19,1%)   |
| <b>V</b>                | 231<br>(74,3%) | -              | -                 | -                 | -              | 231<br>(18,3%)   |
| <b>2.Индивидуальный</b> | 48<br>(15,4%)  | 72<br>(14,7%)  | 2<br>(1,9%)       | 26<br>(26,8%)     | 50<br>(19,6%)  | 198<br>(15,7%)   |
| <b>Всего пациентов</b>  | 311            | 489            | 107               | 97                | 255            | 1259             |

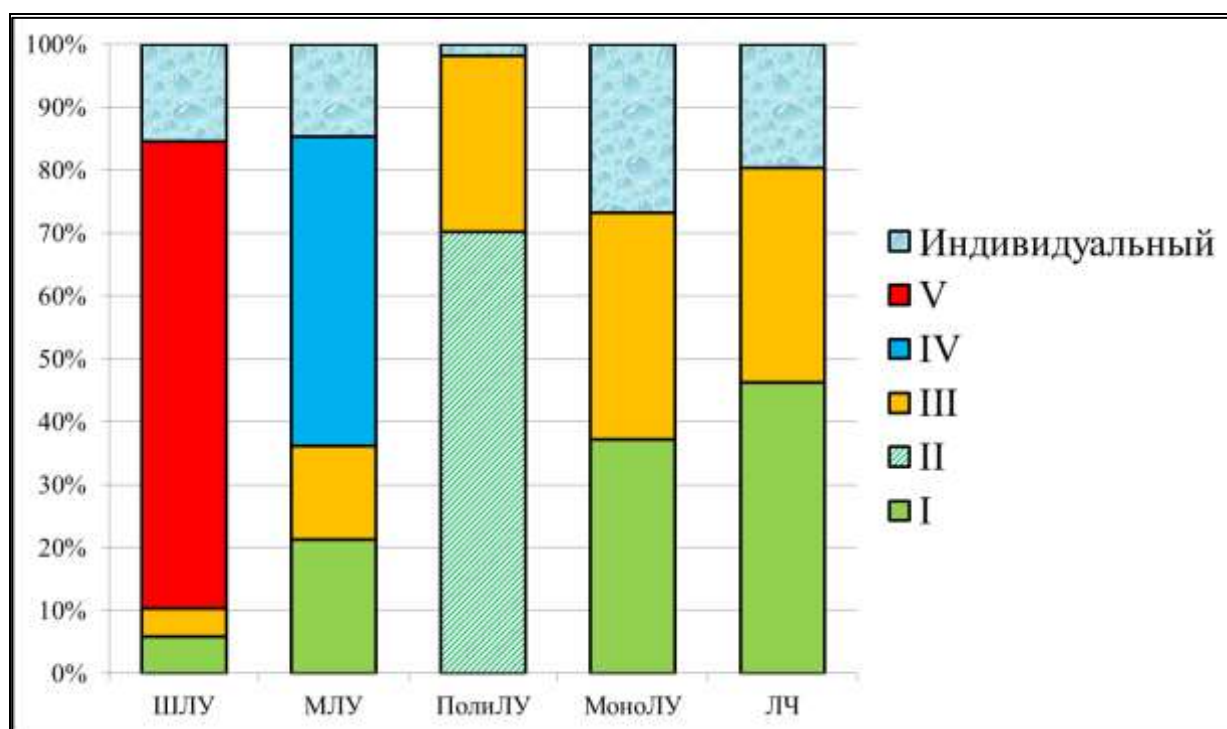


Рисунок 26. Распределение пациентов по режиму ХТ в зависимости от устойчивости возбудителя

В таблице 12 обращает на себя внимание то, что часть больных с ШЛУ и МЛУ туберкулёзом до поступления в стационар получали химиотерапию по I и III режиму, а не по IV и V режиму, указанному в приказе № 951 МЗ РФ для больных с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. Этот факт был связан с тем, что у 32(10,3%) пациентов из группы МЛУ и 177(36,2%) из группы ШЛУ данные о ЛУ МБТ при исследовании мокроты до поступления в УКБ ФП, получены не были. Кроме того, 48 чел. (15,4%) из МЛУ группы и 72 чел. (14,7%) из ШЛУ группы получали индивидуальный режим ХТ, при формировании которого встречались такие проблемы, как недостаточное обеспечение необходимыми ПТП резерва ПТД по месту жительства, явления непереносимости ПТП. В случаях 177(36,2%) у больных ШЛУ и в 32(10,3%) случаях у больных МЛУ факт наличия ЛУ установлен только при исследовании операционного материала. Данные по непереносимости отдельных ПТП представлены в таблице 13 и рисунке 27.

Таблица 13. Частота непереносимости отдельных ПТП

| ПТП                                                   | ШЛУ<br>а.ч.(%) | МЛУ<br>а.ч.(%) | ПолиЛУ<br>а.ч.(%) | МоноЛУ<br>а.ч.(%) | ЛЧ<br>а.ч.(%) | ВСЕГО       |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------|
| <b>H</b>                                              | 4(1,3%)        | 84(17,2%)      | 1(0,9%)           | 1(1,0%)           | 45(17,6%)     | 135(10,7%)  |
| <b>R</b>                                              | 84(27,0%)      | 96(19,6%)      | 25(23,4%)         | 24(24,7%)         | 30(11,8%)     | 259(20,6%)  |
| <b>Z</b>                                              | 38(12,2%)      | 66(13,5%)      | 7(6,5%)           | 10(10,3%)         | 21(8,2%)      | 142(11,3%)  |
| <b>E</b>                                              | 10(3,2%)       | 13(2,7%)       | 5(4,7%)           | 10(10,3%)         | 14(5,5%)      | 52(4,1%)    |
| <b>S</b>                                              | 2(0,6%)        | 1(0,2%)        | 3(2,8%)           | 1(1,0%)           | 1(0,4%)       | 8(0,6%)     |
| <b>K</b>                                              | 20 (6,4%)      | 9(1,8%)        | 3(2,8%)           | 2(2,1%)           | 6(2,3%)       | 40(3,2%)    |
| <b>A</b>                                              | 12(3,9%)       | 7(1,4%)        | 2(1,9%)           | 1(1,0%)           | 6(2,3%)       | 28(2,2%)    |
| <b>Cap</b>                                            | 36(11,6%)      | 9(1,8%)        | -                 | -                 | -             | 45(3,6%)    |
| <b>Fg</b>                                             | 10(3,2%)       | 7(1,4%)        | 1(0,9%)           | 1(1,0%)           | 6(2,3%)       | 25(2,0%)    |
| <b>Pt</b>                                             | 18(5,8%)       | 10(2,0%)       | 5(4,7%)           | 1(1,0%)           | 3(1,2%)       | 37(2,9%)    |
| <b>Pas</b>                                            | 20(6,4%)       | 9(1,8%)        | 2(1,9%)           | 1(1,0%)           | 6(2,3%)       | 38(3,0%)    |
| <b>Cs</b>                                             | 8(2,6%)        | 4(0,8%)        | 1(0,9%)           | -                 | -             | 13(1,0%)    |
| <b>Linezolid</b>                                      | 1(0,3%)        | -              | -                 | -                 | -             | 1(0,08%)    |
| <b>Bedaquillin</b>                                    | 1(0,3%)        | 1(0,2%)        | -                 | -                 | -             | 2(0,2%)     |
| <b>Всего больных<br/>с непереноси-<br/>мостью ПТП</b> | 236(75,9%)     | 289(59,1%)     | 52(48,6%)         | 49(50,5%)         | 80(31,4%)     | 706 (56,1%) |

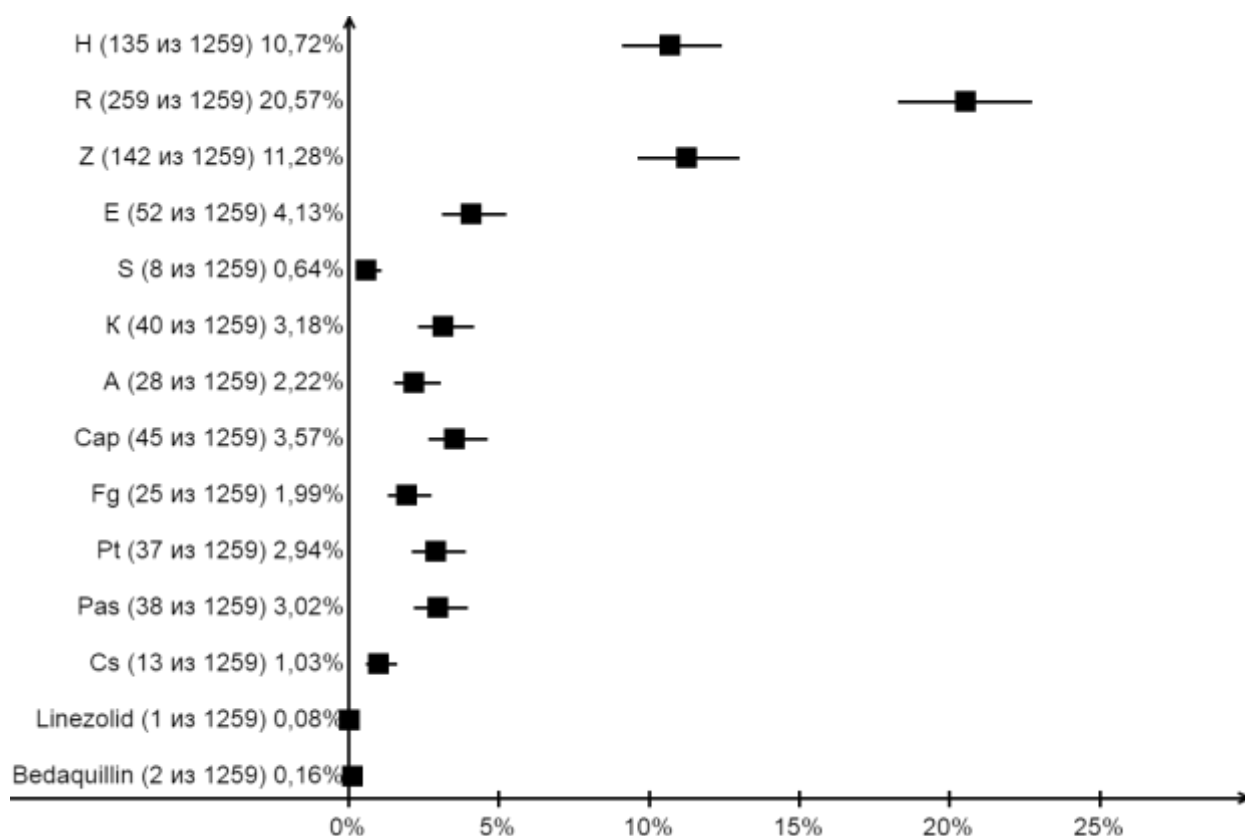


Рисунок 27. Доля пациентов с непереносимостью препаратов

В целом непереносимость противотуберкулезных препаратов отмечена при лечении 706 (56,1% ДИ 53,3% - 58,8%) из 1259 больных, причем общее число выявленных случаев непереносимости к отдельным противотуберкулезным препаратам достигло 815, так как нередко у одного больного встречалась непереносимость к нескольким противотуберкулезным препаратам.

Наибольшее количество пациентов с непереносимостью химиопрепаратов отмечено в группе ШЛУ – 236 чел. (75,9% ДИ: 71,1% - 80,2%), в то время как в группах ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ эти данные составили 52 чел. (48,6% ДИ: 39,7% - 57,5%), 49 чел. (50,5% ДИ: 41,2% - 59,8%) и 80 чел. (31,4% ДИ: 26,1% - 37,0%), соответственно.

Наиболее часто непереносимость возникала к следующим противотуберкулезным препаратам: к рифампицину у 20,6% всех оперированных больных, к пиразинамиду – у 11,3% и изониазиду – у 10,7% всех оперированных. Наиболее редко она отмечалась к линезолиду (0,08%) и бедаквиллину (0,2%), хотя из-за редкости назначения этих препаратов указанные цифры нельзя считать достоверными.

Непереносимость лекарственных препаратов у оперированных нами больных оценивалась таковой при наличии аллергических реакций на препараты или возникновении непредвидимых (некупируемых) лекарственных осложнений.

Различные виды лекарственных осложнений возникли в 585 случаях при лечении 558 (44,3%) из 1259 оперированных нами больных всех групп (таблица 14, Рис. 28, Рис. 29). Сочетанные лекарственные осложнения встречались в 27 (2,1%) случаях.

В отличие от известных литературных данных о большей частоте непереносимости лекарственных препаратов второго ряда, в нашей статистике наибольшее количество лекарственных осложнений и непереносимости было связано с гепатотоксическими реакциями на препарат первого ряда – рифампицин. Гепатотоксические реакции (таблица 14) отмечены с наибольшей частотой в группе больных с лекарственно – чувствительным туберкулезом (51,4%) и монорезистентностью (32,0%), а в группе МЛУ (21,3%) и ШЛУ – туберкулеза (22,8%), где рифампицин не назначался, они развивались достоверно реже, хотя их негативное влияние на общие результаты лечения нельзя недооценивать.

Из 71 пациента с ШЛУ, имевших гепатотоксические реакции, лекарственный гепатит с подъемом трансаминаз (АЛТ, АСТ) более 100ЕД/л и вынужденной отменой ПТП, развився в 31 случае (10% от всех больных группы ШЛУ), а у больных с МЛУ туберкулезом из 104 пациентов, имевших это осложнение лекарственной терапии, - в 85 случаях (17,4% от всех больных группы МЛУ).

Таблица 14. Виды лекарственных осложнений

| <b>Виды лекарственных осложнений</b>        | <b>ШЛУ<br/>а.ч.(%)</b>   | <b>МЛУ<br/>а.ч.(%)</b>   | <b>ПолиЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>МоноЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>ЛЧ<br/>а.ч.(%)</b>    | <b>ВСЕГО</b>              |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| кожно-аллергические                         | 17<br>(5,5%)             | 11<br>(2,2%)             | 3<br>(2,8%)               | -                         | 9<br>(3,5%)              | 40<br>(3,2%)              |
| гепатотоксические реакции                   | 71<br>(22,8%)            | 104<br>(21,3%)           | 23<br>(21,5%)             | 31<br>(32,0%)             | 131<br>(51,4%)           | 360<br>(28,6%)            |
| поражение ЖКТ                               | 9<br>(2,9%)              | 1<br>(0,2%)              | 7<br>(0,5%)               | 1<br>(1,0%)               | 7<br>(2,7%)              | 25<br>(2,0%)              |
| нейротоксические реакции                    | 9<br>(2,9%)              | 5<br>(1,0%)              | 3<br>(2,8%)               | 1<br>(1,0%)               | 4<br>(1,7%)              | 22<br>(1,7%)              |
| артропатии                                  | 6<br>(1,9%)              | 17<br>(3,5%)             | 5<br>(4,7%)               | 7<br>(7,2%)               | 5<br>(2,0%)              | 40<br>(3,2%)              |
| поражение ССС                               | 3<br>(1,0%)              | 1<br>(0,2%)              | -                         | -                         | -                        | 4<br>(0,3%)               |
| поражение почек                             | 2<br>(0,6%)              | -                        | -                         | 1<br>(1,0%)               | -                        | 3<br>(0,2%)               |
| ототоксические реакции                      | 15<br>(4,8%)             | 17<br>(3,5%)             | 4<br>(3,7%)               | 2<br>(2,1%)               | 6<br>(2,4%)              | 44<br>(3,5%)              |
| нарушение зрения                            | 4<br>(1,3%)              | 10<br>(2,0%)             | 4<br>(3,7%)               | 10<br>(10,3%)             | 7<br>(2,7%)              | 35<br>(2,8%)              |
| лейкопения                                  | -                        | 1<br>(0,2%)              | -                         | -                         | -                        | 1<br>(0,08%)              |
| Всего осложнений                            | 136                      | 178                      | 49                        | 53                        | 169                      | 585<br>(46,4%)            |
| Всего больных с лекарственными осложнениями | 136<br>(43,7%)<br>из 311 | 176<br>(36,0%)<br>из 489 | 46<br>(43,0%)<br>из 107   | 49<br>(50,5%)<br>из 97    | 151<br>(59,2%)<br>из 255 | 558<br>(44,3%)<br>из 1259 |

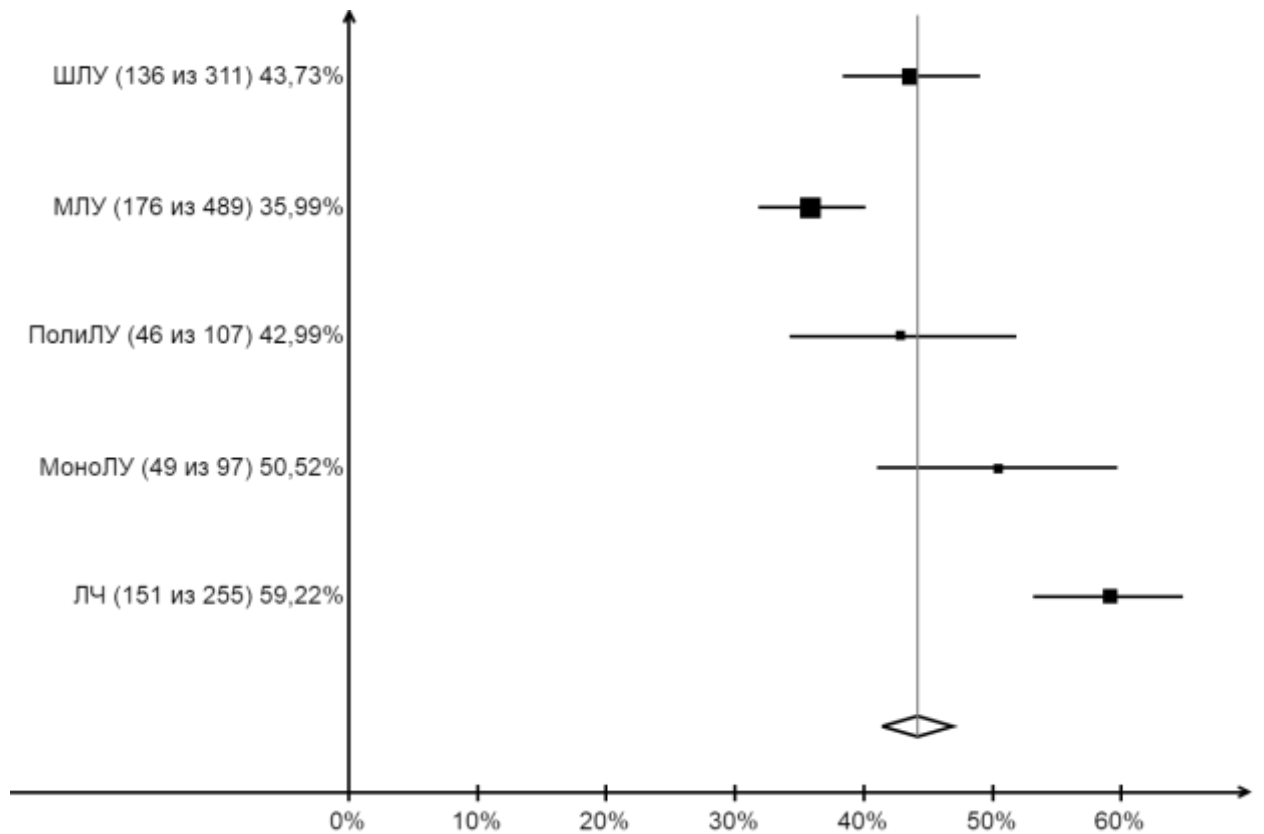


Рисунок 28. Доля пациентов с лекарственными осложнениями в виде любых осложнений

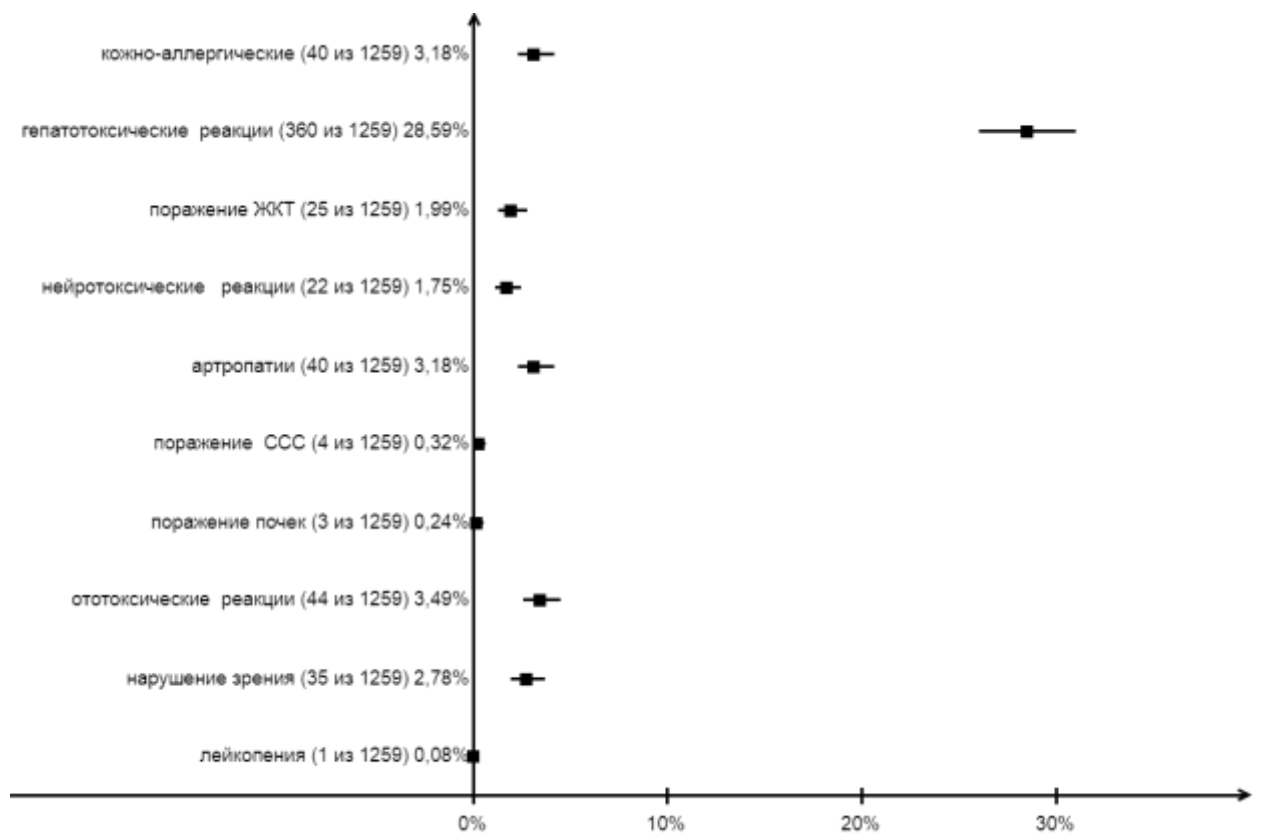


Рисунок 29. Частота лекарственных осложнений

В целом, гепатотоксические реакции составили 61,5% всех лекарственных осложнений, зарегистрированных у оперированных больных всех групп. Второе по частоте место среди лекарственных осложнений занимают ототоксические реакции – 3,5% всех оперированных в группе МЛУ и 4,8% в группе ШЛУ. Более редкими осложнениями были артропатии (3,2%), кожно-аллергические (3,2%), поражения ЖКТ (2,0%), нейротоксические реакции (1,7%), нарушение зрения (2,8%), поражения ССС (0,3%) и лейкопения (0,08%). Тяжесть состояния у наших больных также определялась осложнениями легочного процесса, указанными в таблице 15.

Таблица 15. Осложнения легочного процесса

| Характер осложнений                                      | ШЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=311 | МЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=489 | ПолиЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=107 | МоноЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=97 | ЛЧ<br>а.ч.(%)<br>n=255 | Всего<br>n=1259         |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| Эмпиема                                                  | 69<br>(22,2%)           | 74<br>(15,1%)           | 7<br>(6,5%)                | 11<br>(11,3%)             | 23<br>(9,0%)           | 184                     |
| Туберкулез и дефекты<br>грудной стенки                   | 17<br>(5,5%)            | 12<br>(2,5%)            | -                          | -                         | -                      | 29                      |
| Кровотечение                                             | 31<br>(10,0%)           | 31<br>(6,3%)            | 8<br>(7,5%)                | 2<br>(2,1%)               | 8<br>(3,1%)            | 80                      |
| Аспергиллез                                              | 3<br>(1,0%)             | 6<br>(1,2%)             | 1<br>(0,9%)                | 2<br>(2,1%)               | -                      | 12                      |
| Туберкулез гортани, трахеи<br>и бронхов                  | 61<br>(19,6%)           | 33<br>(6,7%)            | 6<br>(5,6%)                | 8<br>(8,2%)               | 15<br>(5,9%)           | 123                     |
| Стеноз или рубцовая<br>окклюзия бронха                   | 22<br>(7,1%)            | 30<br>(6,1%)            | 6<br>(5,6%)                | 4<br>(4,1%)               | 17<br>(6,7%)           | 79                      |
| Кахексия                                                 | 124<br>(39,9%)          | 141<br>(28,8%)          | 22<br>(20,6%)              | 18<br>(18,6%)             | 51<br>(20,0%)          | 356                     |
| Дыхательная или легочно-<br>сердечная недостаточность    | 281<br>(90,4%)          | 393<br>(80,4%)          | 78<br>(72,9%)              | 63<br>(64,9%)             | 160<br>(62,7%)         | 975                     |
| Острое прогрессирование/<br>генерализация туберкулеза    | 38<br>(12,2%)           | 29<br>(5,9%)            | -                          | -                         | 2<br>(0,8%)            | 69                      |
| Прочие (амилоидоз, ателектаз<br>спонтанный пневмоторакс) | 11<br>(3,5%)            | 8<br>(1,6%)             | 1<br>(0,9%)                | -                         | 2<br>(0,8%)            | 22                      |
| <b>Всего осложнений</b>                                  | <b>657</b>              | <b>757</b>              | <b>129</b>                 | <b>108</b>                | <b>278</b>             | <b>1929</b>             |
| <b>Всего больных, имевших<br/>осложнения</b>             | <b>297<br/>(95,5%)</b>  | <b>428<br/>(87,5%)</b>  | <b>81<br/>(75,7%)</b>      | <b>70<br/>(72,2%)</b>     | <b>191<br/>(75,0%)</b> | <b>1067<br/>(84,7%)</b> |

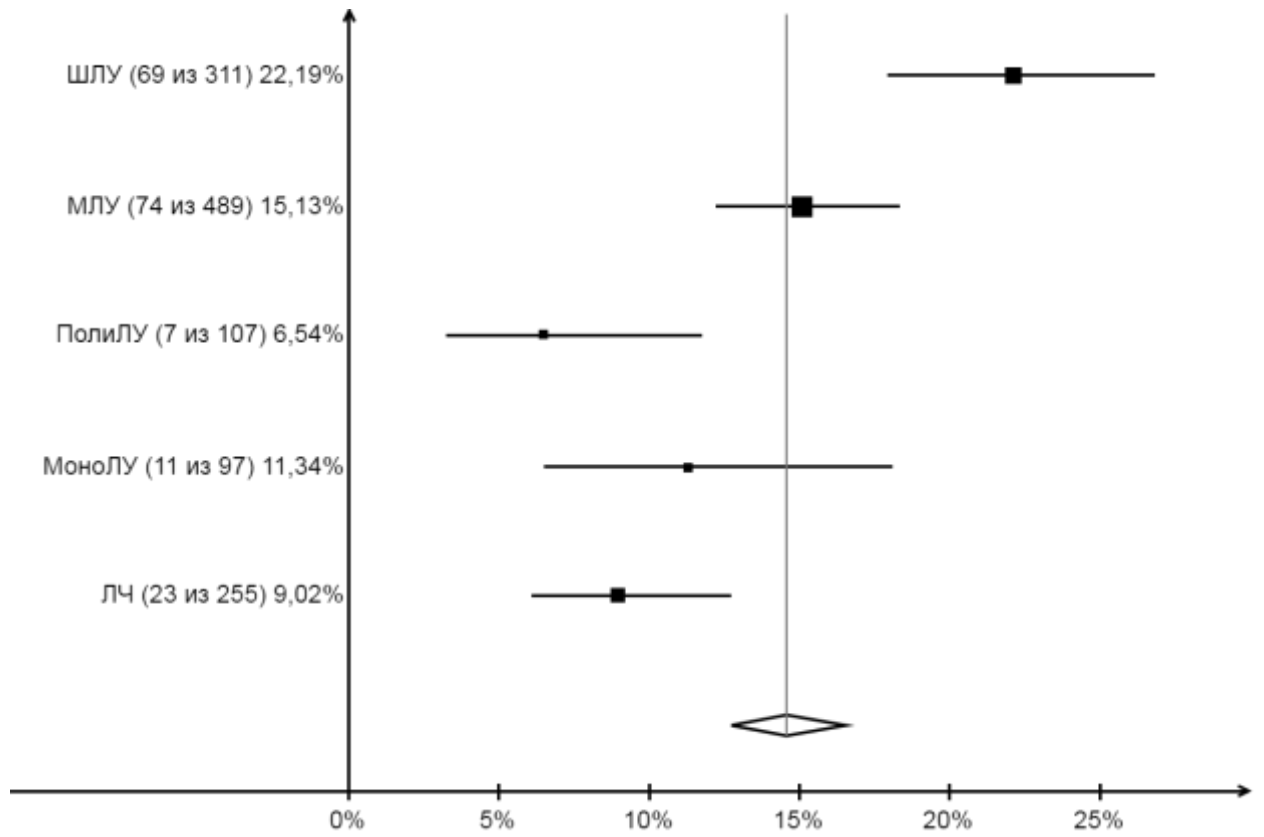


Рисунок 30. Доля пациентов с эмпиемой

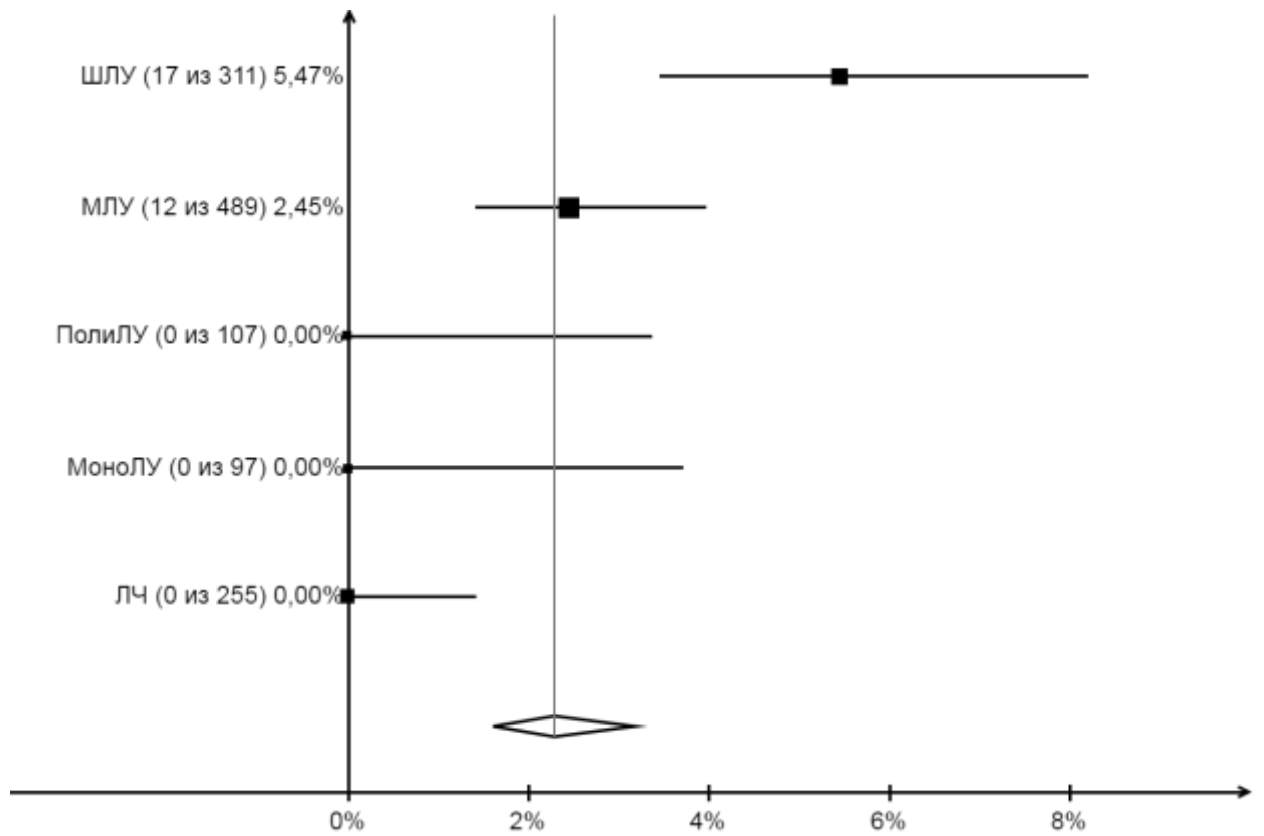


Рисунок 31. Доля пациентов с туберкулезом и дефектами грудной стенки

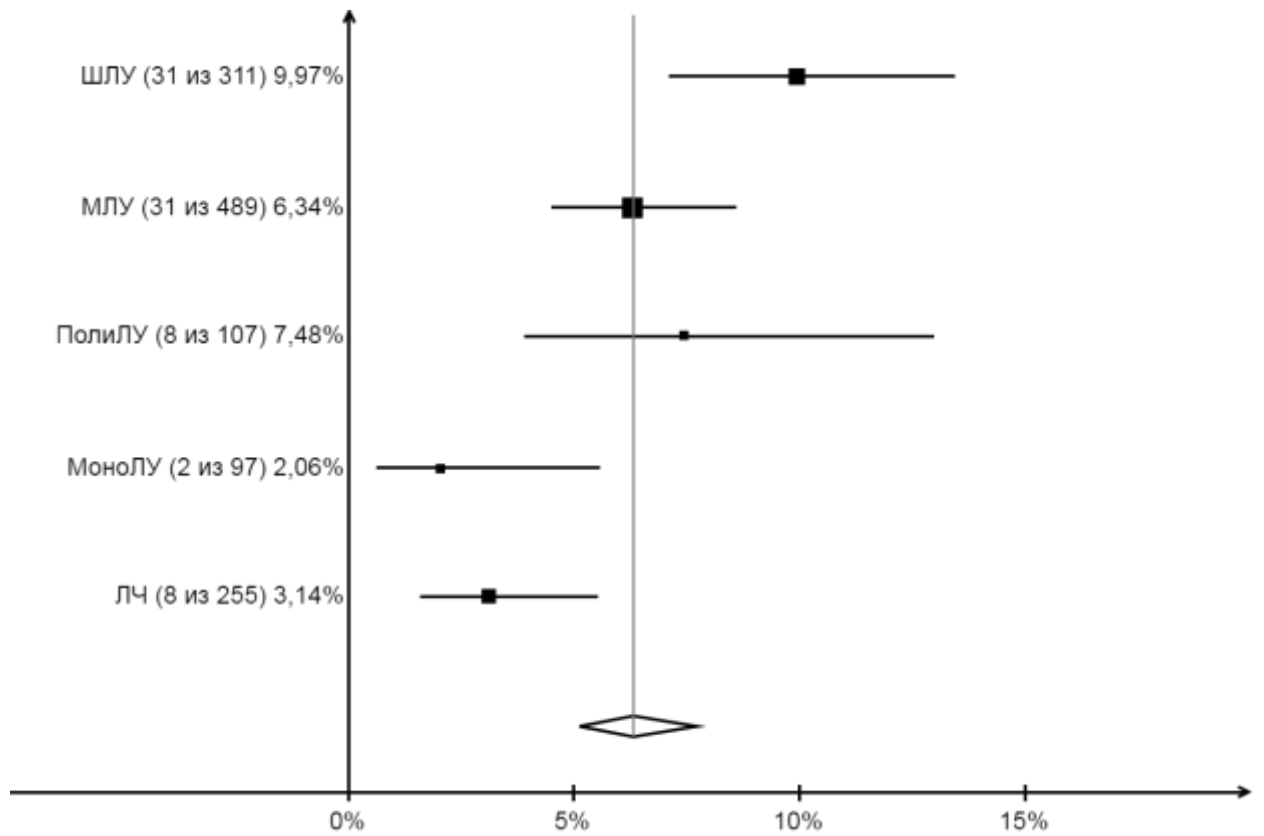


Рисунок 32. Доля пациентов с кровоотечением

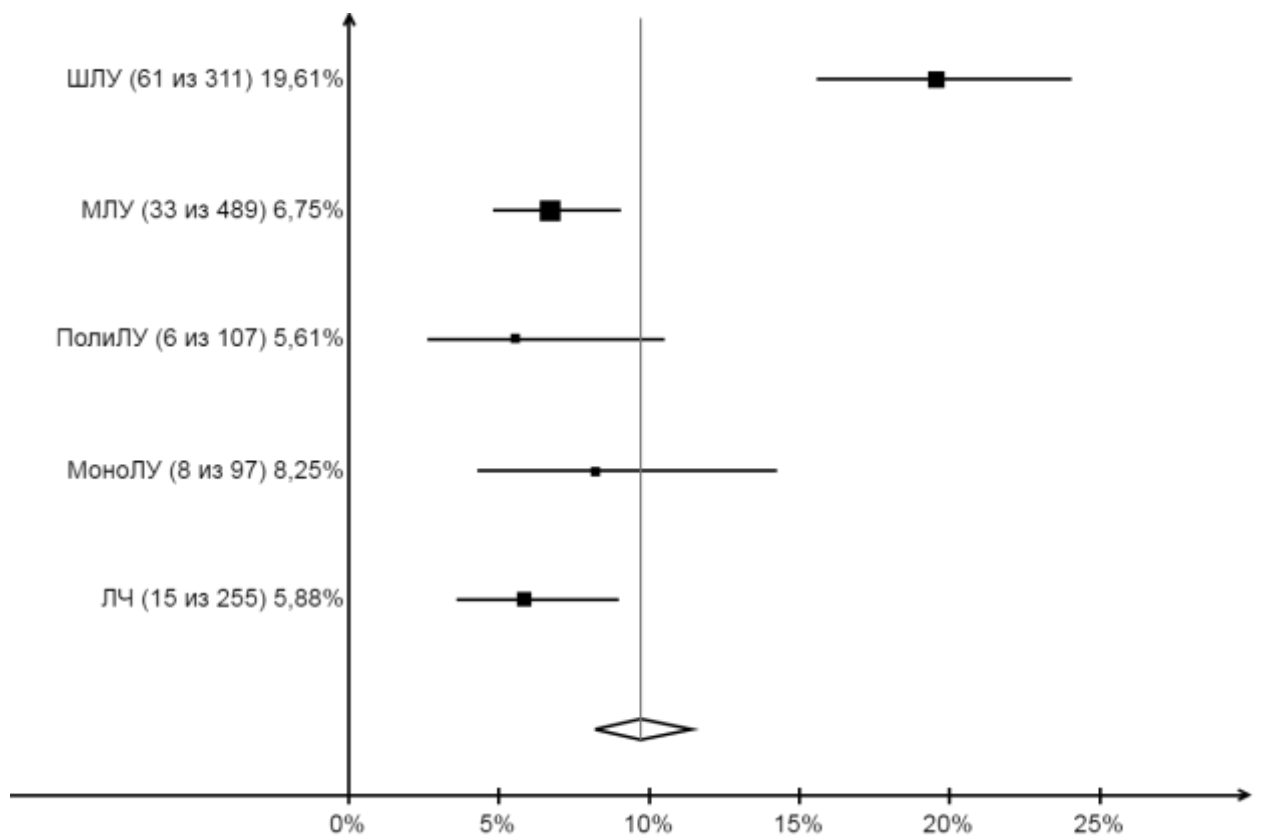


Рисунок 33. Доля пациентов с туберкулезом гортани, трахеи и бронхов

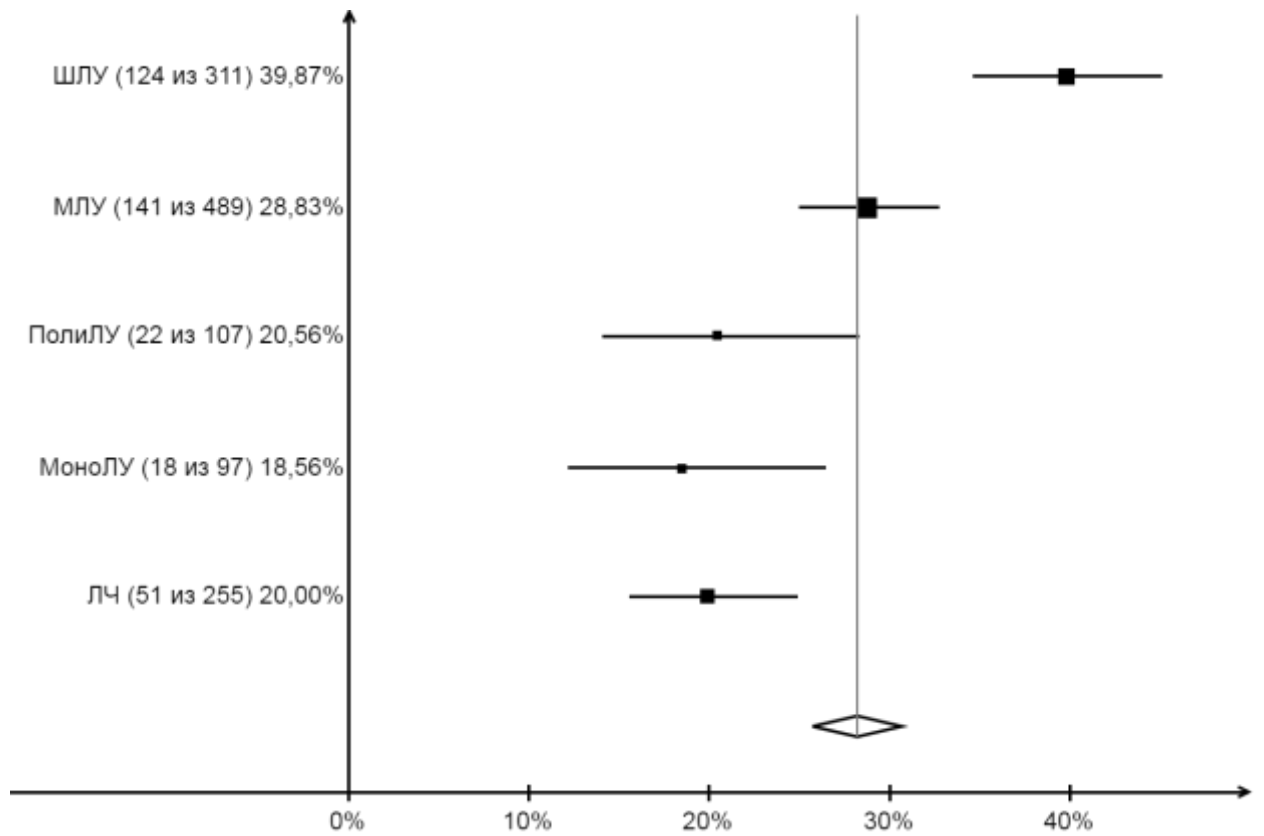


Рисунок 34. Доля пациентов с кахексией

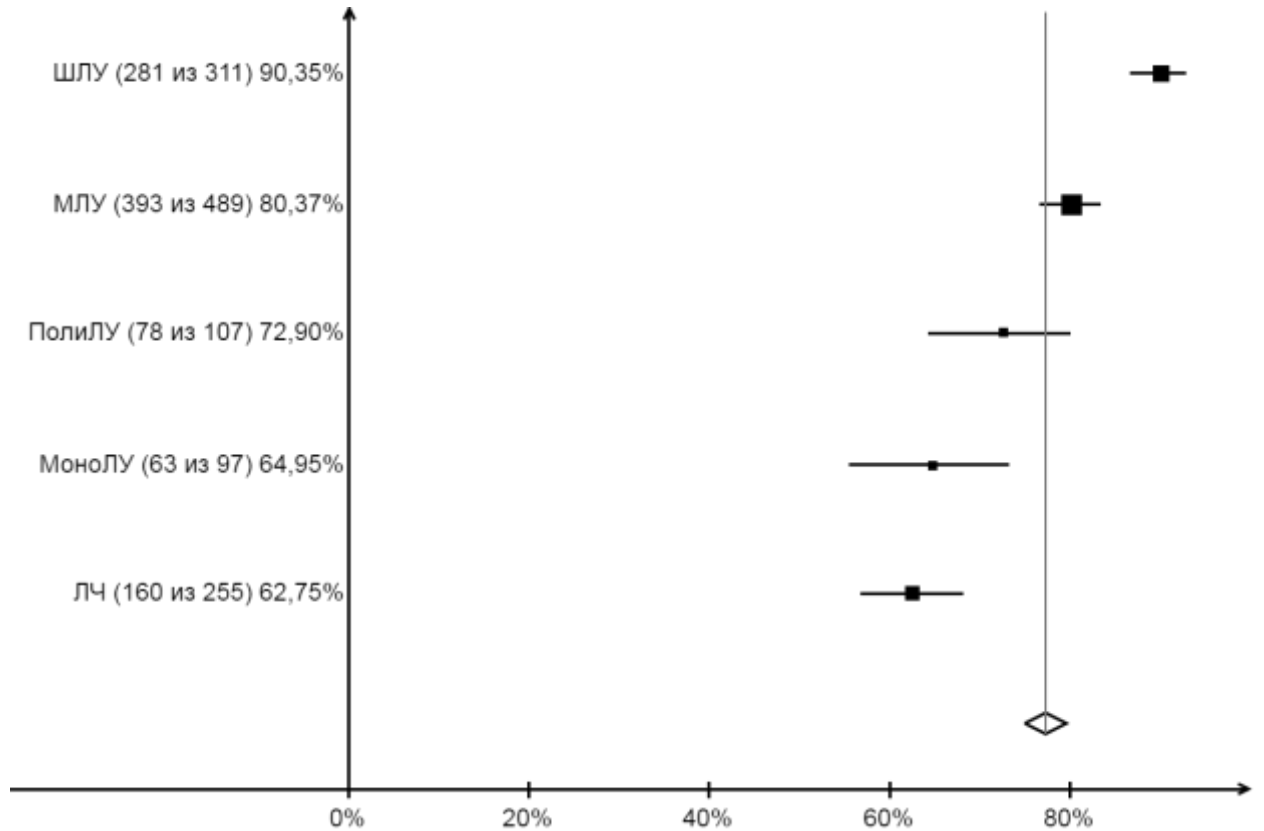


Рисунок 35. Доля пациентов с дыхательной или легочно-сердечной недостаточностью

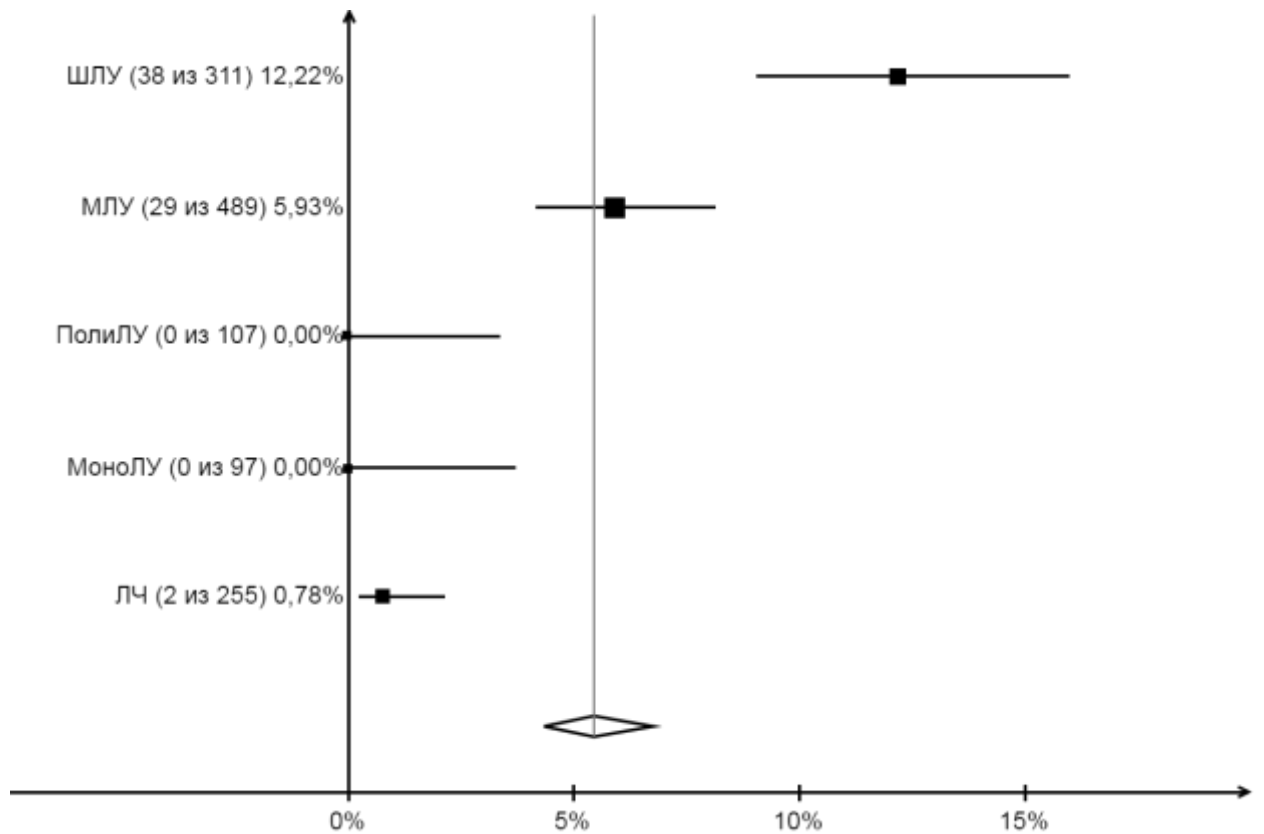


Рисунок 36. Доля пациентов с острым прогрессированием или генерализацией туберкулеза

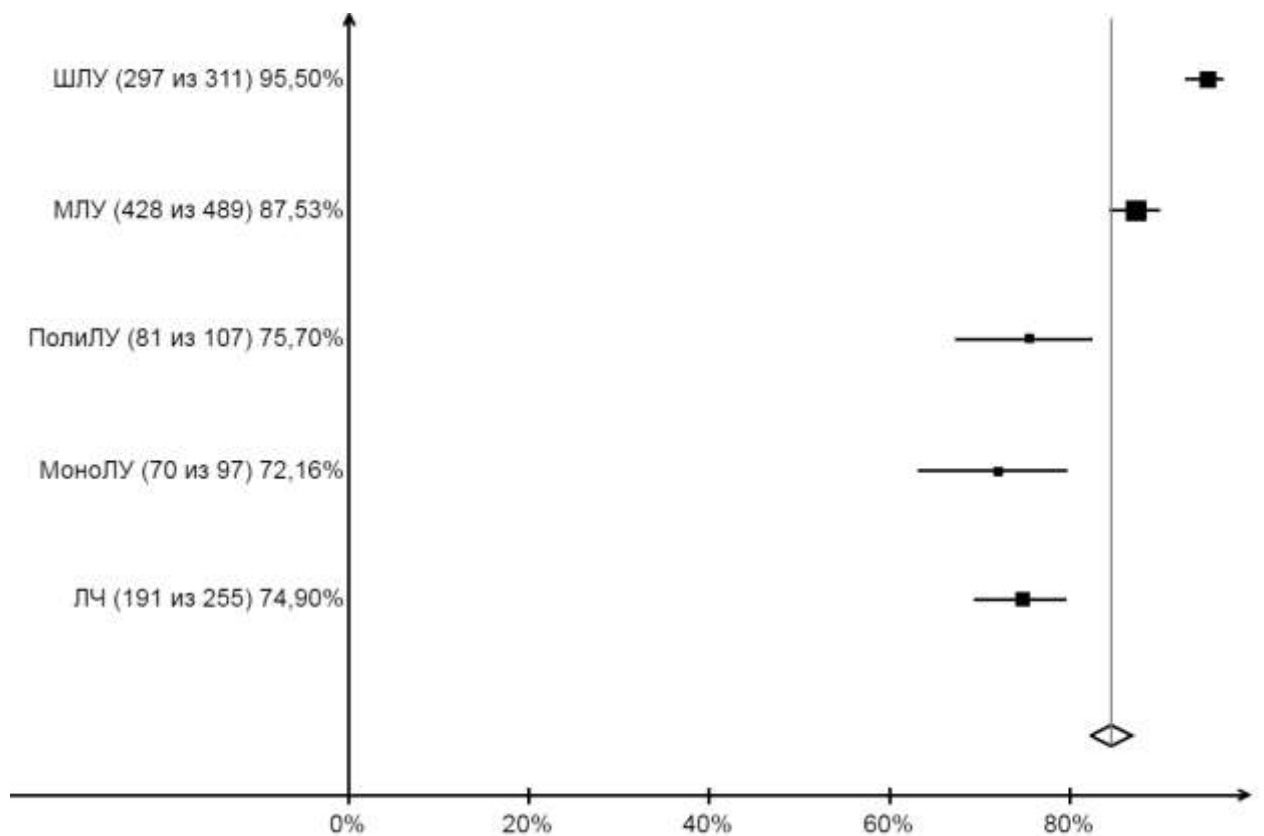


Рисунок 37. Доля пациентов, имевших различные осложнения

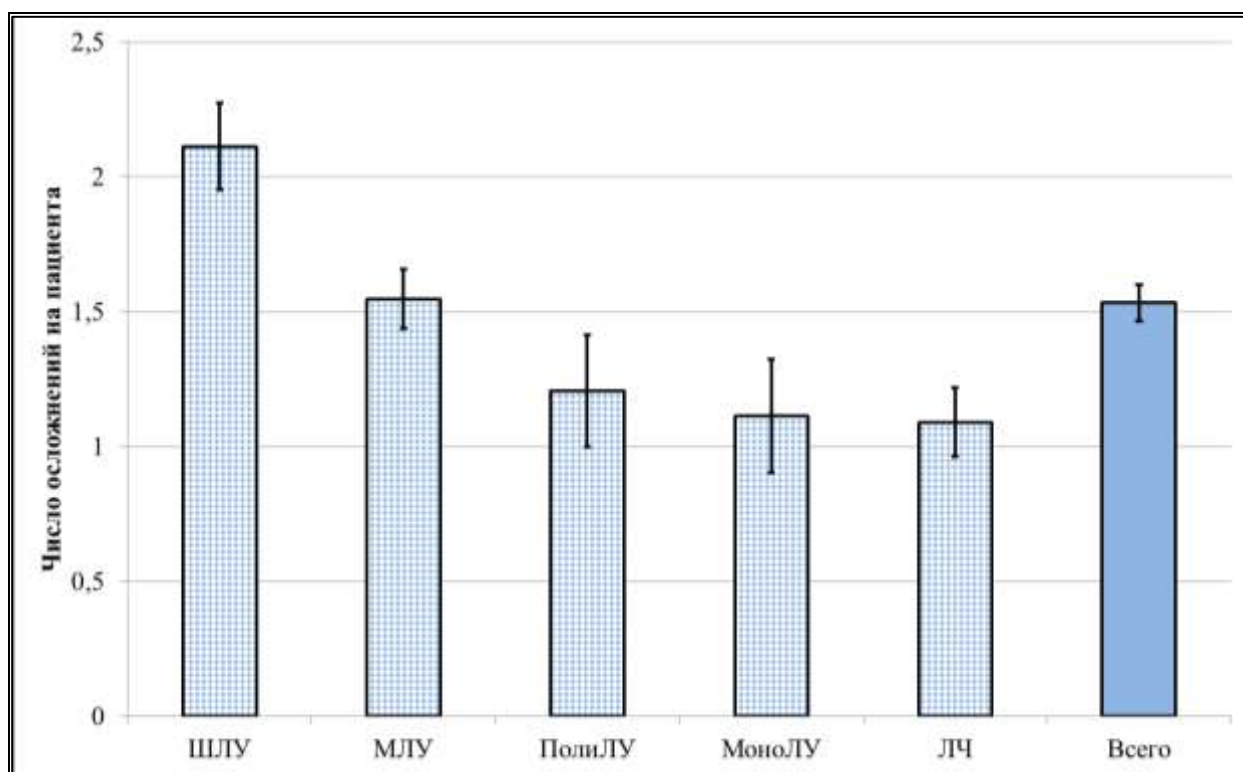


Рисунок 38. Среднее число осложнений у пациента

При анализе таблицы 15 мы видим, что наибольший процент осложнений наблюдался в группе ШЛУ – 297 чел. (95,5% ДИ: 93,0% - 97,3%) и МЛУ – 428 чел. (87,5% ДИ: 84,5% - 90,1%), однако и в группах с Поли ЛУ, МоноЛУ и ЛЧ процент пациентов с осложнениями колебался в пределах от 72,2% до 75,0%, что также показывает тяжесть имеющейся патологии у этих пациентов.

При сборе анамнеза обращало внимание наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной системы, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нарушение слуха, зрения. Структура сопутствующих заболеваний представлена в таблице 16.

Таблица 16. Характер сопутствующей патологии

| <b>Сопутствующая<br/>патология</b>                        | <b>ШЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=311</b> | <b>МЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=489</b> | <b>ПолиЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=107</b> | <b>МоноЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=97</b> | <b>ЛЧ<br/>а.ч.(%)<br/>n=255</b> | <b>ВСЕГО<br/>а.ч.(%)<br/>n=1259</b> |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Хронический бронхит,<br/>ХОБЛ</b>                      | 240<br>(77,2%)                   | 256<br>(52,3%)                   | 70<br>(65,4%)                       | 40<br>(41,2%)                      | 106<br>(41,6%)                  | 712<br>(56,5%)                      |
| <b>Бронхиальная астма</b>                                 | 1<br>(0,32%)                     | 2<br>(0,7%)                      | -                                   | -                                  | 5<br>(2,0%)                     | 8<br>(0,6%)                         |
| <b>Патология ССС</b>                                      | 115<br>(37,0%)                   | 116<br>(23,7%)                   | 39<br>(36,4%)                       | 18<br>(18,5%)                      | 57<br>(22,3%)                   | 345<br>(27,4%)                      |
| <b>Хронический гепатит,<br/>цирроз</b>                    | 76<br>(24,4%)                    | 75<br>(15,3%)                    | 12<br>(11,2%)                       | 19<br>(19,6%)                      | 18<br>(7,1%)                    | 200<br>(15,9%)                      |
| <b>Патология ЖКТ</b>                                      | 55<br>(17,7%)                    | 97<br>(19,8%)                    | 28<br>(26,2%)                       | 20<br>(20,5%)                      | 37<br>(14,5%)                   | 237<br>(18,8%)                      |
| <b>Сахарный диабет</b>                                    | 29<br>(9,3%)                     | 30<br>(6,1%)                     | 13<br>(12,1%)                       | 8<br>(8,2%)                        | 11<br>(4,3%)                    | 91<br>(7,2%)                        |
| <b>Патология почек</b>                                    | 13<br>(4,2%)                     | 24<br>(4,9%)                     | 6<br>(5,6%)                         | 8<br>(8,2%)                        | 28<br>(11,0%)                   | 79<br>(6,3%)                        |
| <b>Неврологическая<br/>патология</b>                      | 28<br>(9,0%)                     | 28<br>(5,7%)                     | 6<br>(5,6%)                         | 11<br>(11,3%)                      | 8<br>(3,1%)                     | 81<br>(6,4%)                        |
| <b>Хронический алкоголизм,<br/>наркомания</b>             | 23<br>(7,4%)                     | 8<br>(1,6%)                      | 1<br>(0,9%)                         | 2<br>(2,1%)                        | 5<br>(2,0%)                     | 39<br>(3,1%)                        |
| <b>ВИЧ</b>                                                | 1<br>(0,32%)                     | -                                | -                                   | -                                  | 1<br>(0,4%)                     | 2<br>(0,2%)                         |
| <b>Прочие</b>                                             | 50<br>(16,1%)                    | 81<br>(16,6%)                    | 26<br>(24,3%)                       | 25<br>(25,8%)                      | 47<br>(18,4%)                   | 229<br>(18,2%)                      |
| <b>Всего сопутствующих<br/>заболеваний</b>                | <b>631</b>                       | <b>717</b>                       | <b>201</b>                          | <b>151</b>                         | <b>323</b>                      | <b>2023</b>                         |
| <b>Всего пациентов с<br/>сопутствующей<br/>патологией</b> | <b>284<br/>(91,3%)</b>           | <b>426<br/>(87,1%)</b>           | <b>82<br/>(76,6%)</b>               | <b>70<br/>(72,2%)</b>              | <b>183<br/>(71,8%)</b>          | <b>1045 из<br/>1259<br/>(83,0%)</b> |

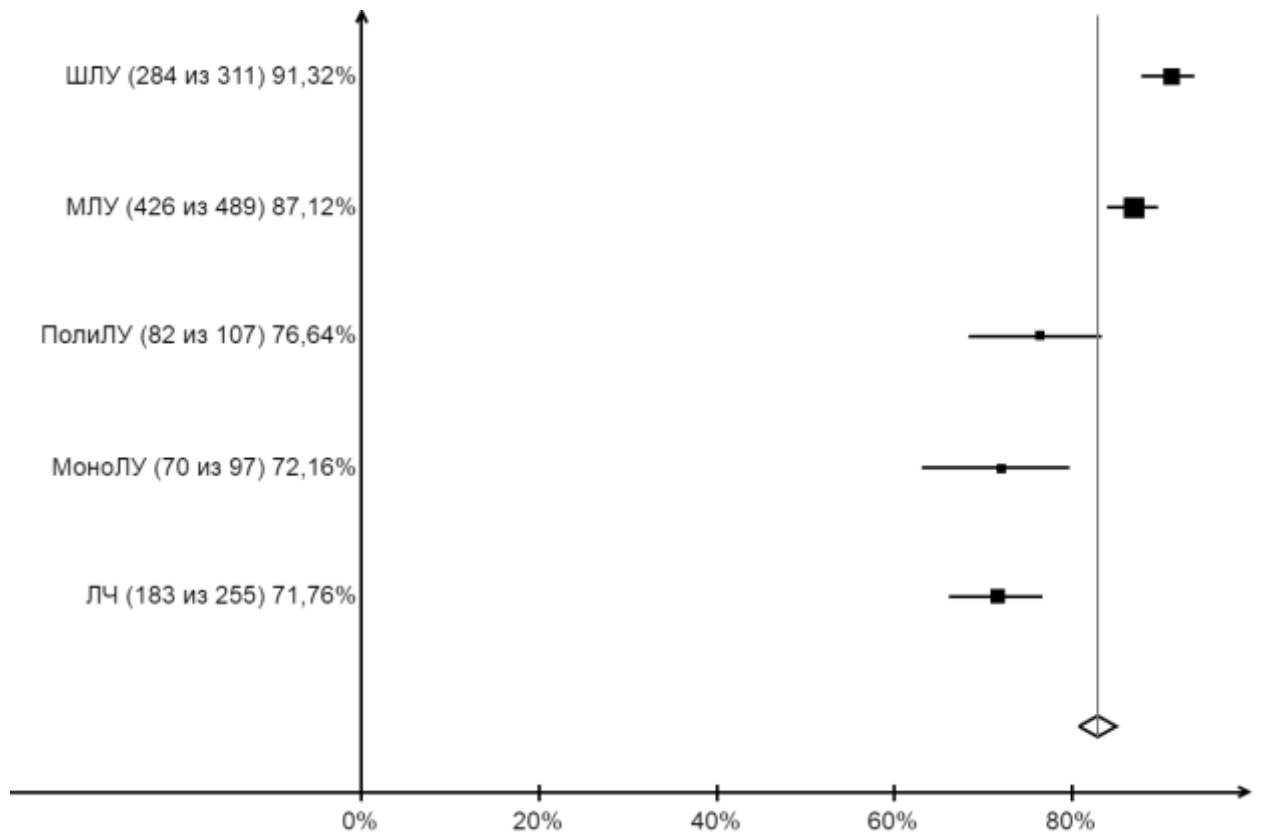


Рисунок 39. Доля пациентов с сопутствующей патологией

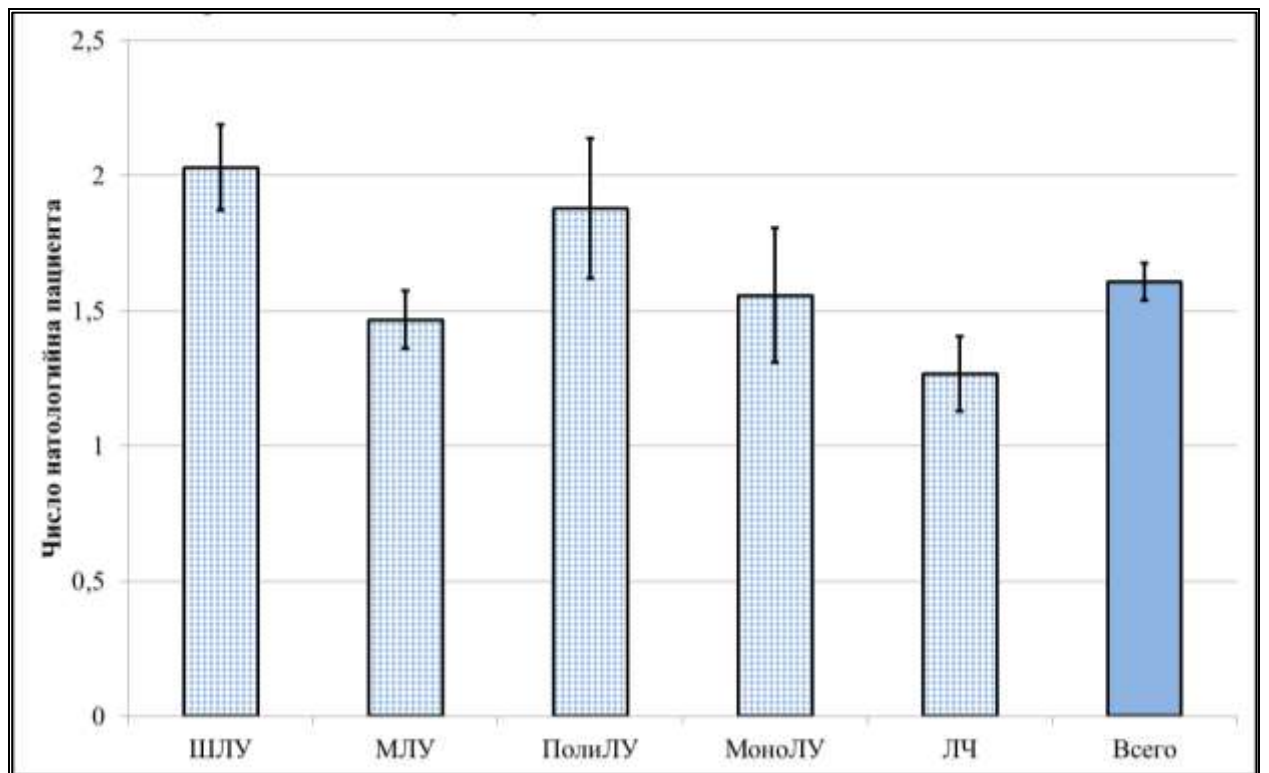


Рисунок 40. Среднее число сопутствующих патологий у пациента

Комплексное обследование позволило выявить ряд сопутствующих заболеваний: из всей совокупности осложнений хронический бронхит встречался в 56,5% случаев, бронхиальная астма – в 0,6%, патология со стороны сердечно-сосудистой системы – в 27,4%, хронический гепатит, цирроз – в 15,9%, патология желудочно-кишечного тракта – в 18,8%, сахарный диабет – в 7,2%, патология мочевыделительной системы – в 6,3%, патология со стороны нервной системы – в 6,4%, хронический алкоголизм, наркомания – 3,1%, ВИЧ – инфекция – в 0,2% случаев. Примечательная особенность то, что наибольший процент сопутствующей патологии встречался у пациентов группы ШЛУ и МЛУ (284 чел. - 91,3% и 426чел. - 87,1%, соответственно), в то время как в группах Поли ЛУ, МоноЛУ и ЛЧ этот процент находился в пределах от 72,2% до 76,6%.

Всем поступившим больным до операции проводили трехкратное исследование мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии с последующим посевом на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, в случае наличия роста культуры проводили определение чувствительности к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций. Операционный материал (содержимое каверн, казеоз из туберкулем, удаленные лимфоузлы) также подвергался бактериоскопии с культуральным исследованием и определением лекарственной устойчивости МБТ. Проводился сравнительный анализ данных лекарственной устойчивости МБТ, полученных из мокроты и из операционного материала, в том числе с помощью системы ВАСТЕС MGIT-960, молекулярно-генетических методов: ПЦР в режиме реального времени - Xpert MTB/RIF и ПЦР-ТБ биочипов. В послеоперационном периоде микробиологическое исследование мокроты проводилось еженедельно.

Рентгенологическое обследование проводилось при поступлении в стационар (обзорная и боковая рентгенограммы, томограммы), после выполнения хирургического вмешательства (серия контрольных снимков) и перед выпиской больного на стационарных цифровых рентгенаппаратах

DIAGNOMAX – 240, а также PrecisionRXJ фирмы Шимидзу (Япония). Практически в каждом случае для уточнения характера и распространенности изменений в легких выполнялась компьютерная томография на спиральных компьютерных томографах SOMATOM SMILE фирмы SIEMENS (Германия) и HITACHI SCENARIA 64 (Япония) с шагом 1-5 мм. По данным рентгенологического исследования оценивали характер и распространенность специфических изменений, как на стороне предстоящей операции, так и в контрлатеральном легком. Распространенность деструктивных изменений с учётом очаговой диссеминации представлена в таблице 17.

Таблица 17. Распространенность туберкулезного процесса в легких с учетом очаговой диссеминации

| Распространенность<br>процесса | ШЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=311     |                            |                | МЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=489     |                            |                | ПолиЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=107  |                            |               | МоноЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=97   |                            |               | ЛЧ<br>а.ч.(%)<br>n=255      |                            |                |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|
|                                | Односторонние<br>деструкции | Двусторонние<br>деструкции | ВСЕГО          | Односторонние<br>деструкции | Двусторонние<br>деструкции | ВСЕГО          | Односторонние<br>деструкции | Двусторонние<br>деструкции | ВСЕГО         | Односторонние<br>деструкции | Двусторонние<br>деструкции | ВСЕГО         | Односторонние<br>деструкции | Двусторонние<br>деструкции | ВСЕГО          |
| до 3<br>сегмент<br>ов          | 35<br>(11,2%)               | -                          | 35<br>(11,2%)  | 143<br>(29,3%)              | 7<br>(1,4%)                | 150<br>(30,7%) | 30<br>(28,0%)               | 5<br>(4,7%)                | 35<br>(32,7%) | 48<br>(49,5%)               | 3<br>(3,1%)                | 51<br>(52,6%) | 113<br>(44,3%)              | 8<br>(3,1%)                | 121<br>(47,5%) |
| 3-4<br>сегмент<br>а            | 23<br>(7,4%)                | 3<br>(1,0%)                | 26<br>(8,4%)   | 57<br>(11,7%)               | 28<br>(5,7%)               | 85<br>(17,4%)  | 14<br>(13,1%)               | 13<br>(12,1%)              | 27<br>(25,2%) | 17<br>(17,5%)               | 6<br>(6,2%)                | 23<br>(23,7%) | 31<br>(12,1%)               | 15<br>(5,9%)               | 46<br>(18,0%)  |
| 5-6<br>сегмент<br>ов           | 35<br>(11,2%)               | 18<br>(5,8%)               | 53<br>(17,0%)  | 34<br>(6,9%)                | 42<br>(8,6%)               | 76<br>(15,5%)  | 8<br>(7,5%)                 | 11<br>(10,3%)              | 19<br>(17,8%) | 7<br>(7,2%)                 | 7<br>(7,2%)                | 14<br>(14,4%) | 20<br>(7,8%)                | 24<br>(9,4%)               | 44<br>(17,2%)  |
| 7-8<br>сегмент<br>ов           | 27<br>(8,7%)                | 21<br>(6,7%)               | 48<br>(15,4%)  | 22<br>(4,5%)                | 35<br>(7,2%)               | 57<br>(11,7%)  | 2<br>(1,9%)                 | 3<br>(2,8%)                | 5<br>(4,7%)   | 1<br>(1,0%)                 | 1<br>(1,0%)                | 2<br>(2,0%)   | 6<br>(2,3%)                 | 11<br>(4,3%)               | 17<br>(6,6%)   |
| 9-10<br>сегмент<br>ов          | 19<br>(6,1%)                | 26<br>(8,4%)               | 45<br>(14,5%)  | 5<br>(1,0%)                 | 30<br>(6,1%)               | 35<br>(7,1%)   | 2<br>(1,9%)                 | 4<br>(3,7%)                | 6<br>(5,6%)   | 2<br>(2,0%)                 | 2<br>(2,0%)                | 4<br>(4,0%)   | 6<br>(2,3%)                 | 7<br>(2,8%)                | 13<br>(5,1%)   |
| более 10<br>сегмент<br>ов      | 34<br>(10,9%)               | 70<br>(22,5%)              | 104<br>(33,4%) | 1<br>(0,2%)                 | 85<br>(17,4%)              | 86<br>(17,6%)  | -                           | 15<br>(14,0%)              | 15<br>(14,0%) | -                           | 3<br>(3,1%)                | 3<br>(3,1%)   | 1<br>(0,4%)                 | 13<br>(5,1%)               | 14<br>(5,5%)   |
| <b>ИТОГО</b>                   | 173<br>(55,6%)              | 138<br>(44,4%)             | 311<br>(100%)  | 262<br>(53,6%)              | 227<br>(46,4%)             | 489<br>(100%)  | 56<br>(52,3%)               | 51<br>(47,7%)              | 107<br>(100%) | 75<br>(77,3%)               | 22<br>(22,7%)              | 97<br>(100%)  | 177<br>(69,4%)              | 78<br>(30,6%)              | 255<br>(100%)  |

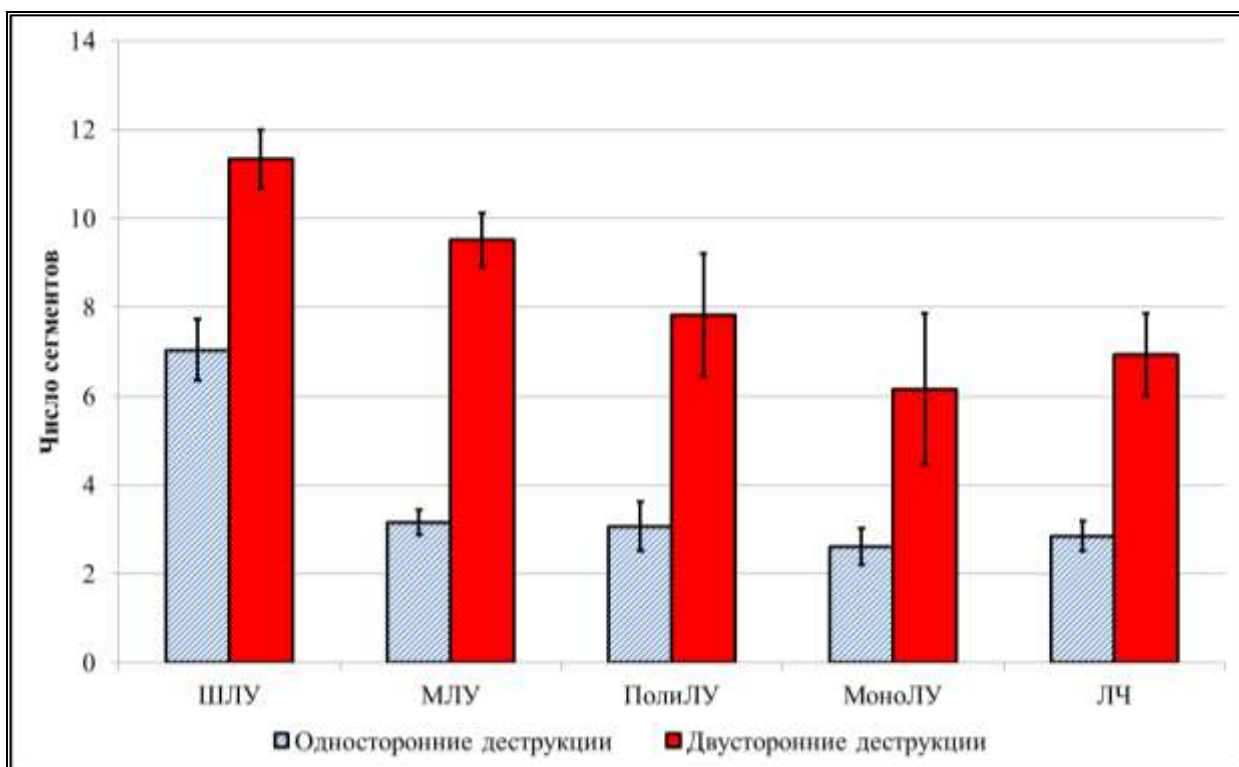


Рисунок 41. Среднее число пораженных сегментов

При сравнительном анализе данных таблицы 17 можно сделать вывод, что большая распространенность деструктивных изменений (3 и более сегментов) характерна была для туберкулеза с МЛУ, ШЛУ и ПолиЛУ (276 чел. - 88,7%, 339 чел. – 69,3% и 72 чел. – 67,3%, соответственно), тогда как в группах с МоноЛУ и ЛЧ такая распространённость встречалась у 46 чел. – 47,4% и 137 чел.-53,7%, соответственно. Самый большой процент пациентов с объемом поражения лёгочной ткани более 10 сегментов также был характерен для групп ШЛУ – 33,4%, МЛУ – 17,6%, Поли ЛУ – 14,0%, при этом в группах МоноЛУ и ЛЧ такая распространённость встречалась лишь у 3,1% и 5,5%, соответственно. Легочные деструкции рентгенологически выявлялись у всех больных, причем двусторонние у 516 (41,0%) из 1259 пациентов. Наиболее часто двусторонние распады встречались у Больных с ШЛУ – 44,4%, МЛУ – 46,4%, и больных с полирезистентностью – 47, 7%. Намного реже они встречались при МоноЛУ

– 22,7% и сохраненной ЛЧ – 30,6%. У большинства пациентов всех групп (1008 чел. из 1259 - 80,1%) размеры каверн не превышали 4,0 см (таблица 18) - в группе ШЛУ – 223 чел. (71,7%), МЛУ – 397 чел. (81,2%), ПолиЛУ – 89 чел. (83,2%), МоноЛУ – 85 чел. (87,6%), ЛЧ – 214 чел. (84,0%).

Таблица 18. Размер деструкций на стороне большего поражения

| Размер деструкции    | ШЛУ<br>а.ч.(%) | МЛУ<br>а.ч.(%) | ПолиЛУ<br>а.ч.(%) | МоноЛУ<br>а.ч.(%) | ЛЧ<br>а.ч.(%)  | ВСЕГО<br>а.ч.(%) |
|----------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|------------------|
| До 2 см              | 86<br>(27,6%)  | 172<br>(35,2%) | 37<br>(34,6%)     | 45<br>(46,4%)     | 118<br>(46,3%) | 458<br>(36,4%)   |
| От 2 до 4 см         | 137<br>(44,1%) | 225<br>(46,0%) | 52<br>(48,6%)     | 40<br>(41,2%)     | 96<br>(37,6%)  | 550<br>(43,7%)   |
| 4-6 см               | 56<br>(18,0%)  | 62<br>(12,7%)  | 11<br>(10,3%)     | 10<br>(10,3%)     | 30<br>(11,8%)  | 169<br>(13,4%)   |
| Более 6 см           | 32<br>(10,3%)  | 30<br>(6,1%)   | 7<br>(6,5%)       | 2<br>(2,1%)       | 11<br>(4,3%)   | 82<br>(6,5%)     |
| <b>ВСЕГО больных</b> | 311            | 489            | 107               | 97                | 255            | 1259             |

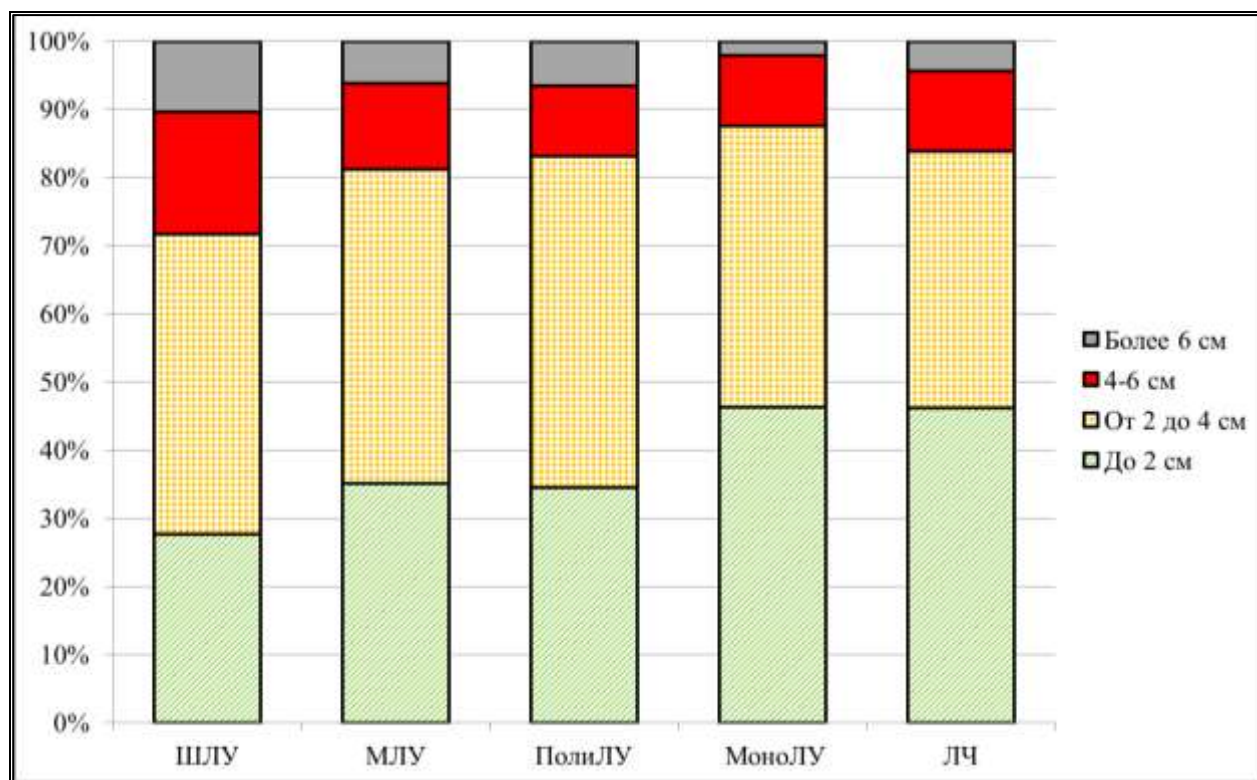


Рисунок 42. Распределение пациентов по размеру деструкции на стороне большего поражения

Анализ функций внешнего дыхания, газов крови и кислотно-щелочного состояния крови проводился у всех больных до и после операции. При оценке функциональных резервов пред операцией основное значение имели такие показатели как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МСВ. На основании полученных данных уточнялась степень вентиляционных нарушений. Все показатели 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 Нб 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.,  $SaO_2 < 75\%$ .

Распространенность дыхательной недостаточности различной степени у наших больных представлена в таблице 19.

Таблица 19. Частота развития дыхательной недостаточности

| Степень дыхательной недостаточности | ШЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=311 | МЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=489 | ПолиЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=107 | МоноЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=97 | ЛЧ<br>а.ч.(%)<br>n=255 |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| ДН 0 ст.                            | 35<br>(11,2%)           | 109<br>(22,3%)          | 29<br>(27,1%)              | 34<br>(35,0%)             | 93<br>(36,5%)          |
| ДН I ст.                            | 70<br>(22,5%)           | 177<br>(36,2%)          | 40<br>(37,4%)              | 38<br>(39,2%)             | 91<br>(35,7%)          |
| ДН II ст.                           | 106<br>(34,1%)          | 140<br>(28,6%)          | 26<br>(24,3%)              | 15<br>(15,5%)             | 53<br>(20,9%)          |
| ДН III ст.                          | 100<br>(32,1%)          | 63<br>(12,9%)           | 12<br>(11,2%)              | 10<br>(10,3%)             | 18<br>(7,1%)           |

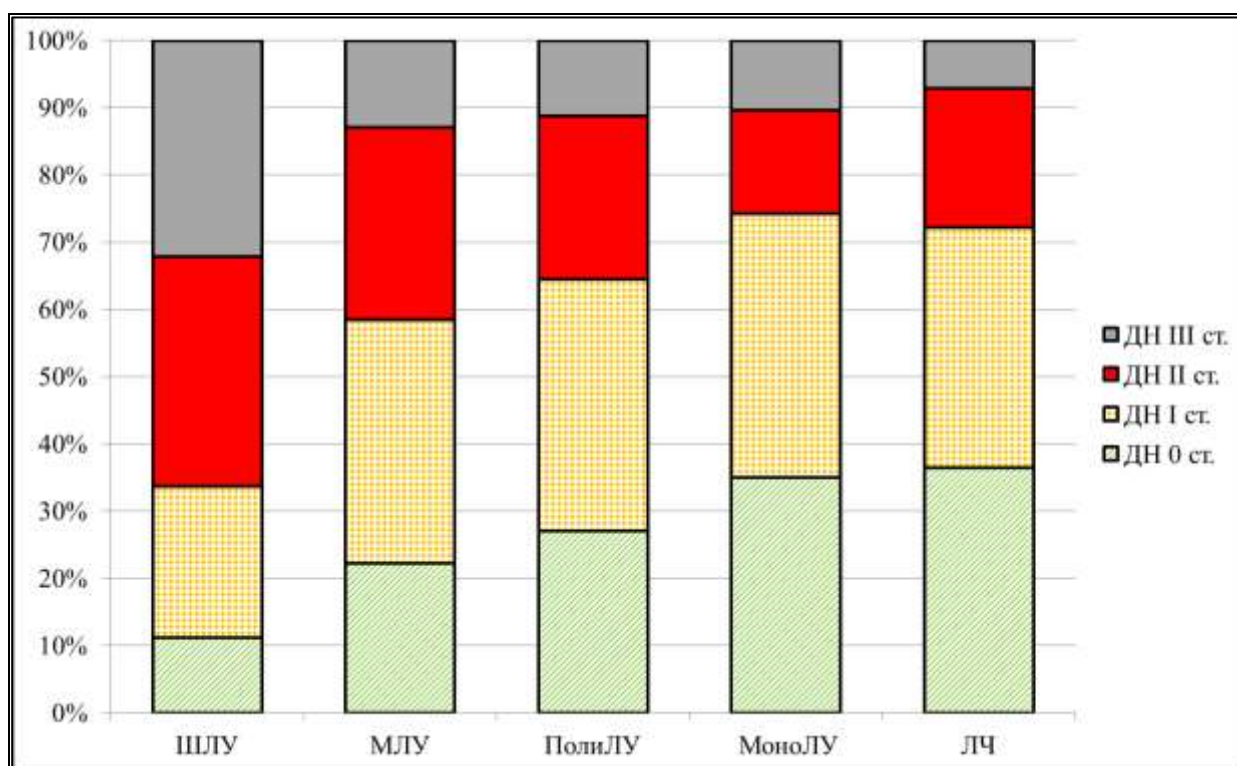


Рисунок 43. Распределение пациентов по степени дыхательной недостаточности

Дыхательная недостаточность разных степеней тяжести наблюдалась у (88,7% ДИ: 85,1% - 91,8%) пациентов с ШЛУ, у (77,7% ДИ: 74,0% - 81,1%)- с МЛУ, у (72,9% ДИ: 64,4% - 80,2%) - с Поли ЛУ, у (64,9% ДИ: 55,7% - 73,4%) - с Моно ЛУ и (63,5% ДИ: 57,7% - 69,1%) - с ЛЧ. Самая тяжёлая – III степень дыхательной недостаточности чаще всего встречалась у больных из группы с ШЛУ – туберкулёзом (100 чел. – (32,2% ДИ: 27,3% - 37,3%)), в то время как в других группах эта степень наблюдалась в пределах от 7,1% до 12,9% случаев.

Обязательный диагностический минимум у наших больных был дополнен фибробронхоскопией. В таблице 20 указана патология, выявленная при фибробронхоскопии до хирургического лечения.

Таблица 20. Патология трахеобронхиального дерева на момент госпитализации

| Эндоскопическая картина            | ШЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=311 | МЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=489 | ПолиЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=107 | МоноЛУ<br>а.ч.(%)<br>n=97 | ЛЧ<br>а.ч.(%)<br>n=255 | Итого                  |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| Стеноз бронха                      | 23<br>(7,4%)            | 38<br>(7,8%)            | 7<br>(6,5%)                | 4<br>(4,1%)               | 17<br>(6,7%)           | 89<br>(7,1%)           |
| Инфильтративный туберкулез бронхов | 56<br>(18,0%)           | 31<br>(6,3%)            | 6<br>(5,6%)                | 8<br>(8,2%)               | 25<br>(9,8%)           | 126<br>(10,0%)         |
| Кровотечения                       | 29<br>(9,3%)            | 27<br>(5,5%)            | -                          | -                         | 7<br>(2,7%)            | 63<br>(5,0%)           |
| Хр. двусторонний бронхит           | 90<br>(28,9%)           | 56<br>(11,5%)           | 31<br>(29,0%)              | 32<br>(32,9%)             | 56<br>(21,9%)          | 265<br>(21,0%)         |
| Дренажный гнойный эндобронхит      | 125<br>(40,2%)          | 101<br>(20,6%)          | 18<br>(16,8%)              | 9<br>(9,3%)               | 34<br>(13,3%)          | 287<br>(22,8%)         |
| Туберкулез трахеи или гортани      | 5<br>(1,6%)             | 2<br>(0,4%)             | 2<br>(1,9%)                | -                         | 1<br>(0,4%)            | 10<br>(0,8%)           |
| Бронхиальный свищ                  | 27<br>(8,7%)            | 13<br>(2,6%)            | 5<br>(4,7%)                | -                         | 1<br>(0,4%)            | 46<br>(3,7%)           |
| <b>ВСЕГО больных с изменениями</b> | <b>201<br/>(64,6%)</b>  | <b>252<br/>(51,5%)</b>  | <b>43<br/>(40,2%)</b>      | <b>41<br/>(42,2%)</b>     | <b>100<br/>(39,2%)</b> | <b>637<br/>(50,6%)</b> |

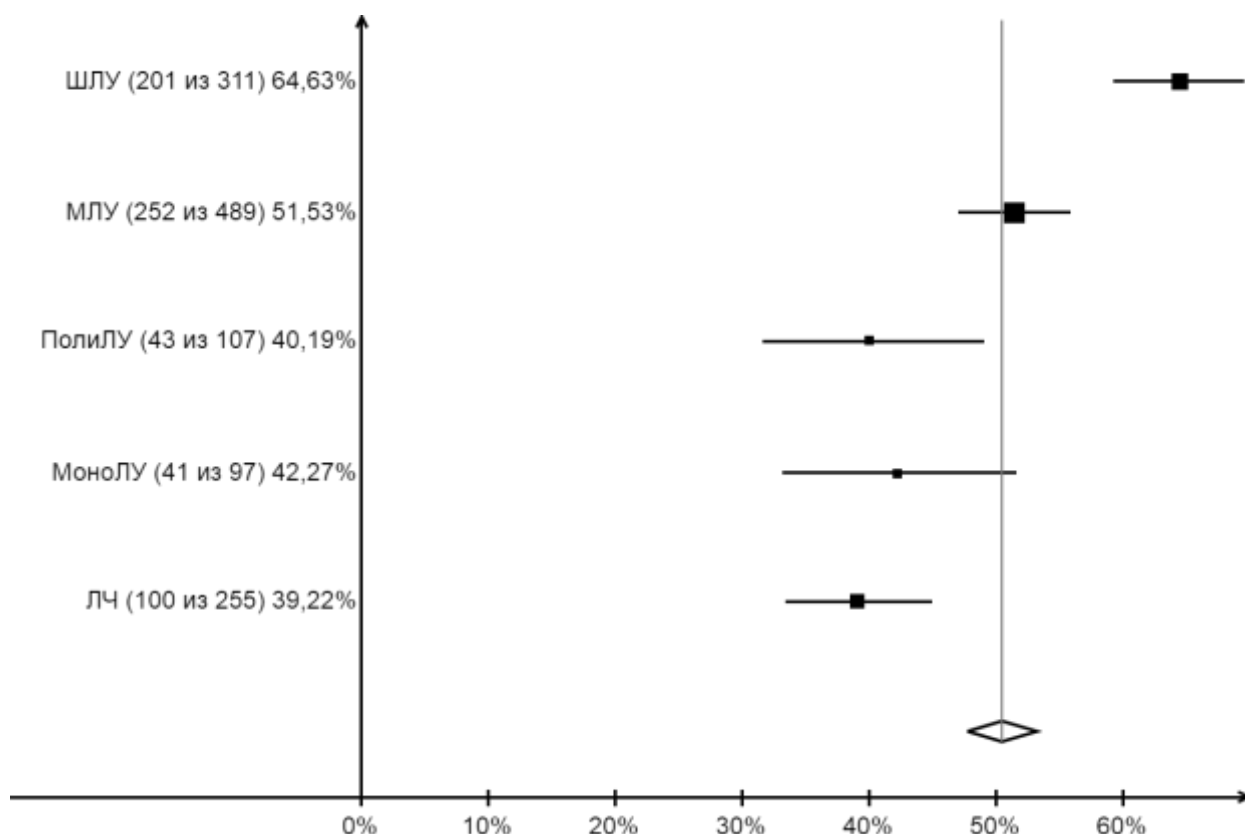


Рисунок 44. Доля пациентов с любыми изменениями бронхов

Из таблицы 20 видно, что патология бронхов была у подавляющего большинства больных ШЛУ группы – 201 чел. (64,6% ДИ: 59,4% - 69,6%), причем наиболее часто наблюдались хронический двусторонний бронхит (28,9% ДИ: 24,3% - 34,0%) и гнойный дренажный эндобронхит (40,2% ДИ: 35,0% - 45,5%). Общая в совокупности патология трахеобронхиального дерева наблюдалась в группах МЛУ, ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ в 51,5%, 40,2%, 42,2% и 39,2%, соответственно, причем частота данной патологии в МЛУ достоверно выше, чем в группе ПолиЛУ с  $p=0,021$  и выше, чем в ЛЧ, с  $p<0,001$ . Случаи инфильтативного туберкулеза бронхов отмечены во всех группах с преобладанием в группе ШЛУ - 18,0% (МЛУ - 6,3%, ПолиЛУ – 5,5%, МоноЛУ – 8,2% и ЛЧ – 9,8%), однако статистически достоверные различия только у группы ШЛУ с другими. Больные с туберкулезом гортани

были выявлены во всех группах, кроме МоноЛУ: ШЛУ-5 чел.(1,6%), МЛУ – 2 чел (0,4%), ПолиЛУ – 2 чел. (1,9%) и ЛЧ – 1 чел. (0,4%), однако ввиду редкой встречаемости данной патологии различия статистически недостоверны. Бронхиальные свищи также чаще встречались в группе с широкой лекарственной устойчивостью (8,7% пациентов).

Всем больным до операции выполнялась электрокардиография, результаты которой представлены в таблице 21.

Таблица 21. ЭКГ изменения у больных до хирургического лечения

| <b>Изменения ЭКГ</b>                                    | <b>ШЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=311</b> | <b>МЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=489</b> | <b>ПолиЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=107</b> | <b>МоноЛУ<br/>а.ч.(%)<br/>n=97</b> | <b>ЛЧ<br/>а.ч.(%)<br/>n=255</b> | <b>ИТОГО</b>              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Рубцовые изменения миокарда</b>                      | 2<br>(0,6%)                      | 9<br>(1,8%)                      | 8<br>(7,5%)                         | -                                  | 4<br>(1,6%)                     | 23<br>(2,5%)              |
| <b>Дистрофические нарушения</b>                         | 29<br>(9,3%)                     | 26<br>(5,3%)                     | 3<br>(2,8%)                         | 1<br>(1,0%)                        | 18<br>(7,1%)                    | 77<br>(8,5%)              |
| <b>Перегрузка или гипертрофия левых отделов сердца</b>  | 26<br>(8,4%)                     | 25<br>(5,1%)                     | 6<br>(5,6%)                         | 8<br>(8,2%)                        | 13<br>(5,1%)                    | 78<br>(8,6%)              |
| <b>Перегрузка или гипертрофия правых отделов сердца</b> | 206<br>(66,2%)                   | 203<br>(41,5%)                   | 38<br>(35,5%)                       | 25<br>(25,8%)                      | 21<br>(8,2%)                    | 493<br>(39,2%)            |
| <b>Нарушения проводимости</b>                           | 33<br>(10,6%)                    | 42<br>(8,6%)                     | 12<br>(11,2%)                       | 3<br>(3,1%)                        | 21<br>(8,2%)                    | 111<br>(11,2%)            |
| <b>Нарушения ритма</b>                                  | 32<br>(10,3%)                    | 24<br>(4,9%)                     | 3<br>(2,8%)                         | 4<br>(4,1%)                        | 24<br>(9,4%)                    | 87<br>(9,6%)              |
| <b>ВСЕГО изменений на ЭКГ</b>                           | 328                              | 329                              | 70                                  | 41                                 | 101                             | 869                       |
| <b>ВСЕГО больных с изменениями ЭКГ</b>                  | 178 из<br>311<br>(57,2%)         | 181 из<br>489<br>(37,0%)         | 39 из<br>107<br>(36,4%)             | 19 из<br>97<br>(19,6%)             | 83 из<br>255<br>(32,5%)         | 500 из<br>1259<br>(39,7%) |

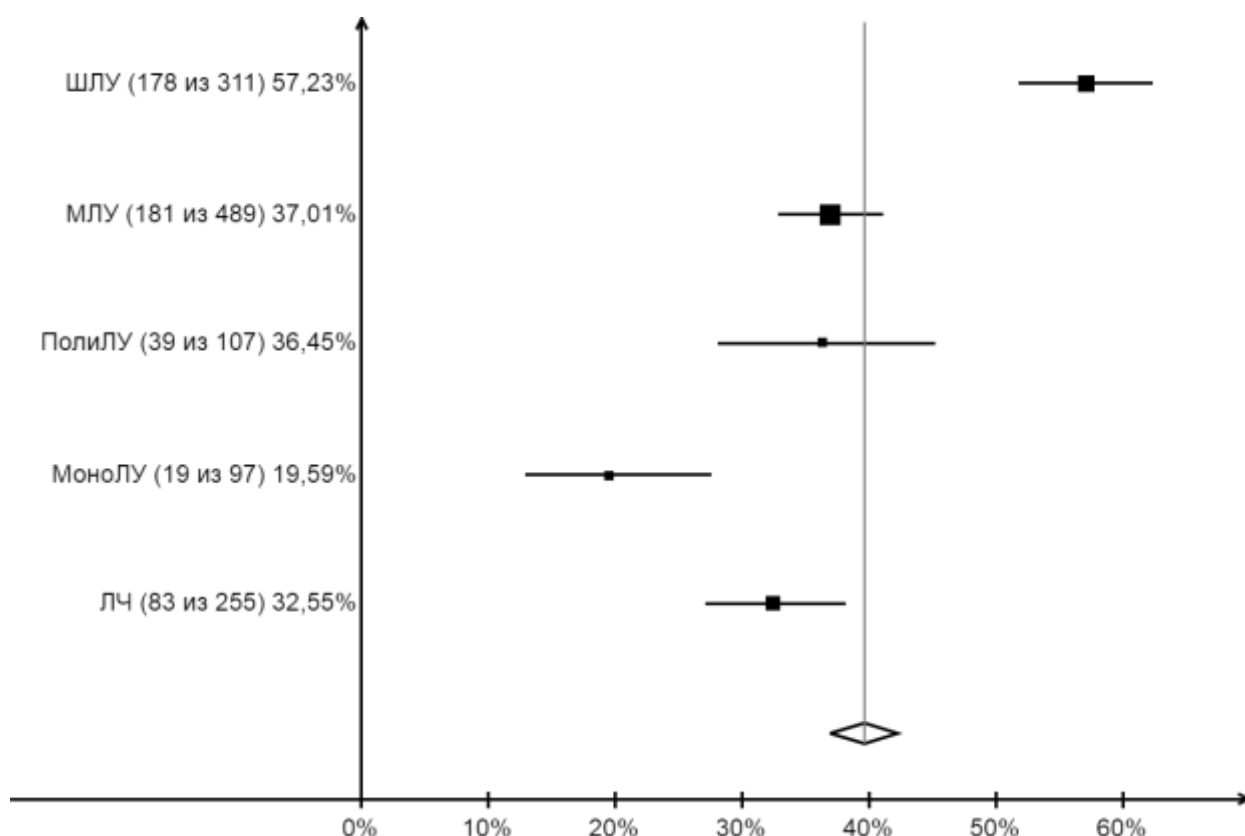


Рисунок 45. Доля пациентов с любыми нарушениями по ЭКГ

Всего изменения на ЭКГ наблюдались у 500 больных (39,7%, ДИ 37,0% - 42,4% от 1259 чел.). Наиболее часто патология на ЭКГ встречалась в группе ШЛУ (178 чел. – 57,2% ДИ: 51,9% - 62,5%), с преобладанием нарушений в виде перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца – 206 чел. – (66,2% ДИ: 61,0% - 71,2%), а также нарушения ритма (10,3% ДИ: 7,4% - 13,8%) и проводимости (10,6% ДИ: 7,7% - 14,2%). Следующими по частоте встречаемости кардиальной патологии были группы: МЛУ – 181 чел. (37,0% ДИ: 32,9% - 41,3%) , Поли ЛУ – 39 чел. (36,4% ДИ: 28,2% - 45,4%). Реже эти изменения отмечены в группе с МоноЛУ (19,6% ДИ: 13,1% - 27,7%) и группе с сохраненной (32,5% ДИ: 27,2% - 38,3%).

У всех оперированных пациентов обязательным было гистологическое изучение операционного материала.

Для этого операционный материал после макроскопического изучения фиксировался в 10% растворе формалина, проводился по спиртам восходящей концентрации, затем заключался в парафин по стандартной

методике. Срезы толщиной 3-5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного исследования, а также по Ван Гизону для выявления элементов соединительной ткани и гиалина.

Материал просматривался с помощью светового микроскопа «OlympusBX41», для выполнения микрофотографий использована цифровая фотокамера «OlympusDP12».

### **Статистическая обработка результатов исследования.**

При проведении статистического анализа доверительные границы рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различий средних 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**

При комплексном обследовании больных пяти групп выяснилось, что больные туберкулезом легких с широкой и множественной лекарственной устойчивостью (группы ШЛУ и МЛУ) отличались более высокой продолжительностью заболевания, нерегулярным прерывистым лечением, большей распространенностью по данным рентгенографии, специфических изменений, как на стороне основного процесса, так и в контрлатеральном легком, высокой частотой сопутствующих заболеваний, осложнений легочного процесса и явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, направленные на хирургическое лечение больные туберкулезом легких с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий представляли наиболее тяжелый контингент больных в сравнении с пациентами, у которых определялись другие виды ЛУ или сохраненная лекарственная чувствительность.

### Глава III

## **ПОКАЗАНИЯ И ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ**

Показания к операциям у наших пациентов устанавливались в соответствии с клинико-рентгенологическими формами по отечественной классификации туберкулеза органов дыхания.

При туберкулезе легкого операция была показана: в случае подозрения на рак; в случае больших размеров (более 2,0 см) и распада в туберкулезе, а также множественного характера туберкулем; 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 (длительность существования каверны до 1 года при отсутствии грубых фиброзных изменений в легком) операция была показана через 4-12 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 была возможна сегментарная или полисегментарная комбинированная резекция. При наличии в оставшихся отделах легкого и/или в противоположном легком множественных очагов, резекцию при кавернозном туберкулезе мы считали

целесообразным сочетать с одномоментной или отсроченной верхней 3х-4х реберной торакопластикой, для предупреждения реактивации туберкулеза в перерастянтом легком. Реже при поликавернозных изменениях в легком возникали показания к пневмонэктомии. При прогрессирующем кавернозном туберкулезе с массивным обсеменением, когда выполнение резекции было невозможно, остановить прогрессирование и способствовать закрытию каверн помогала экстраплевральная задне-верхняя торакопластика, выполняемая в нашей клинике по оригинальной ВАТС методике.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе (хронические каверны со сроком существования более года, наличием выраженной фиброзной капсулы, грубыми склеротическими изменениями окружающей ткани в пределах доли или всего легкого с обсеменением легких) бактериовыделение наблюдается у подавляющего большинства пациентов, более 90% из которых выделяют МБТ с МЛУ или ШЛУ. Как правило, большая часть таких пациентов имеет противопоказания к операциям из-за обширности двустороннего поражения или низких кардиореспираторных резервов. В тех случаях, когда больных ФКТ удастся оперировать наиболее часто применяется пневмонэктомия или торакопластика. Реже применимы лоб, билобэктомии, которые требуют из-за массивного обсеменения легкого одномоментной или отсроченной торакопластики.

При казеозной пневмонии (тотальном казеозном разрушении доли или всего легкого) оперативное лечение чаще всего применяется по жизненным показаниям в связи с неуклонным бурным прогрессированием процесса на фоне лечения. Наиболее частым объемом операции является в этих случаях пневмонэктомия, редко удается ограничиться лоб, билобэктомией. Хирургия коллапса у этой категории больных как самостоятельный вид хирургического лечения противопоказана, но торакопластика может использоваться в отсроченном варианте после резекции для профилактики послеоперационных осложнений и реактивации туберкулеза.

Наиболее часто показания к хирургическому лечению у оперированных нами больных возникали при фиброзно-кавернозном туберкулезе.

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует наиболее типичные показания.

*Пациентка Б, 62 лет, длительность заболевания туберкулезом 25 лет.*

*Больна с 1990 г., когда впервые были выявлены изменения в легких. Заподозрена онкологическая этиология заболевания - метастазы при невыявленной первичной опухоли. Находилась на учете у онколога вплоть до 2003г., когда при повторном рентгенологическом исследовании была предположена туберкулезная этиология заболевания и при исследовании мокроты выявлены МБТ (+). Лечилась стационарно и амбулаторно в ПТД, лечение прерывала. В 2013г была выявлена широкая лекарственная устойчивость МБТ к H,R,Kt,Ofl. В процессе длительного и прерывистого лечения сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого и с двусторонним обсеменением и формированием туберкулемы верхней доли левого легкого. Несмотря на подбор схемы лечения резервными препаратами с учетом данных о лекарственной устойчивости отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика и продолжалось бактериовыделение, в связи с чем направлена на хирургическое лечение в УКБ ФП I МГМУ им.М.И.Сеченова.*

*При поступлении по данным рентгенологического исследования( МСКТ 17.04.15) в верхней доле правого легкого определяется фиброзная каверна диаметром до 7 см с очагами отсева по всему правому легкому. С противоположной стороны в верхней доле левого легкого определяется туберкулема до 2 см в диаметре (Рис. 46).*

*20.05.2015. пациентке была выполнена операция: ВАТС верхняя лобэктомия справа с резекцией шестого сегмента. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции: 4 часа 10 минут. Кровопотеря: 80 мл., гемотрансфузий не было). Боковая миниторакотомия в V м\реберье справа (8,0 см).*

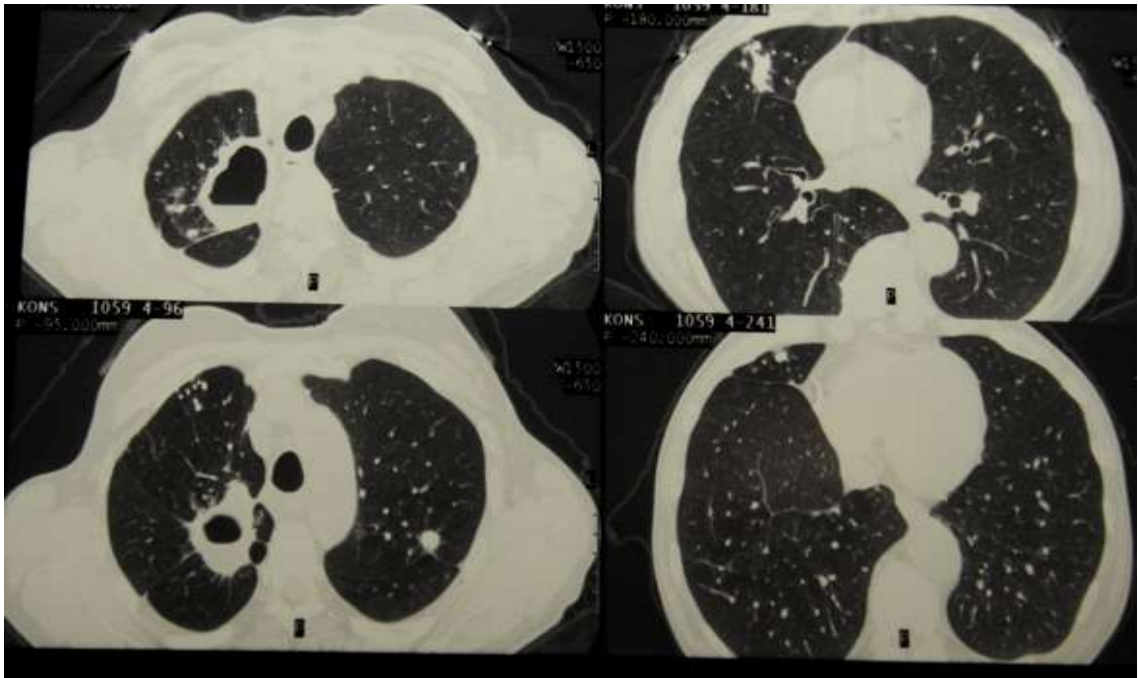


Рисунок 46. Компьютерные томограммы грудной клетки больной Б. до операции, в верхней доле правого легкого фиброзная каверна диаметром до 7 см, очаги вокруг и в нижней доле справа. В верхней доле левого легкого - туберкулема и очаги отсева

*Легкое выделено частично экстраплеврально из грубых кровоточивых субтотальных сращений. Разрушена нижняя легочная связка. Корень легкого в грубых сращениях, деформирован, имеются увеличенные измененные внутригрудные лимфатические узлы, которые были удалены. При ревизии в верхней доле пальпируется флюктуирующее образование до 7,0 см в диаметре, со множественными очагами вокруг, переходящее на S6. В остальных отделах легкого множественные полиморфные очаги. Выделены, перевязаны и пересечены А1-3, А2, ВВД. На ВДБ наложен аппарат УД- 40. На легочную перемычку со средней долей и базальными сегментами нижней доли наложен аппарат СОМИ – 80, 2 раза по протяжению. Верхняя доля правого легкого и S6 удалены единым блоком. Механические швы на легком и бронхе укреплены атравматическими. Культи ВДБ плевризирована. Два дренажа. Послойно швы на рану.*

*В удаленном препарате (Рис. 47): определялась крупная каверна заполненная жидким казеозом.*



Рисунок 47. Удаленная верхняя доля и S6 правого легкого больной Б., на разрезе - фиброзная каверна диаметром до 7 см с жидким казеозом

*Гистология: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого.*

*Послеоперационный период протекал без осложнений, при рентгеноконтроле оперированное правое легкое расправлено полностью (Рис. 48), в левом легком – без отрицательной динамики, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, в анализах мокроты при ЛЮМ, неоднократно МБТ(-). Подобрана противотуберкулезная терапия по схеме: моксифлоксацин 400 мг/сут, пиразинамид 1,5/сут; протионамид 0,75/сут; ПАСК 9,0/сут, кларитромицин 500 мг/сут.*

*Учитывая распространенность очаговой диссеминации и широкую лекарственную устойчивость был предложен второй этап хирургического лечения: отсроченная 3 – х реберная экстраплевральная торакопластика справа, от которого пациентка отказалась и была выписана на дальнейшее лечение в удовлетворительном состоянии в ПТД по месту жительства.*



Рисунок 48. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Б. через 3 недели после VATC комбинированной резекции справа (в/д+S6)

*При контрольном обследовании через 3 года и 2 месяца после операции (30.08.18.) - состояние хорошее, обострений туберкулеза не наблюдалось. В анализах мокроты методом ЛЮМ и посева неоднократно МБТ(-). Переведена в 3 группу диспансерного наблюдения с клиническим выздоровлением. Пенсионерка.*

Выполненные хирургические вмешательства у пациентов всех пяти групп (ШЛУ, МЛУ, ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ) с целью объективизации результатов по степени радикальности, были разделены нами на три категории:

- **радикальные** (613 больных)
- **условно-радикальные** (575 больных)
- **паллиативные** (71 пациент).

Как видно из таблицы 22, всего у 1259 больных было выполнено 2172 операции (в среднем 1,72 операции на больного). Это объясняется проведением этапного хирургического лечения в таких случаях, как: распространенный двусторонний туберкулезный процесс; осложненные формы туберкулеза на фоне тяжелого соматического состояния пациента; необходимость выполнения отсроченных торакопластик после обширных условнорадикальных резекций при МЛУ/ШЛУ – туберкулезе с противорецидивной целью.

Таблица 22. Группировка больных по степени радикальности операций

|               |                   | Радикальные            | Условно -<br>радикальные | Паллиатив-<br>ные     | Всего                                       |
|---------------|-------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| <b>ШЛУ</b>    | Число<br>больных  | <b>80<br/>(25,7%)</b>  | <b>193<br/>(62,1%)</b>   | <b>38<br/>(12,2%)</b> | <b>311<br/>(100%)</b>                       |
|               | Число<br>операций | 137<br>(20,0%)         | 471<br>(68,9%)           | 76<br>(11,1%)         | 684 (100%)<br>2,2 операции<br>на 1 больного |
| <b>МЛУ</b>    | Число<br>больных  | <b>241<br/>(49,3%)</b> | <b>228<br/>(46,6%)</b>   | <b>20<br/>(4,1%)</b>  | <b>489<br/>(100%)</b>                       |
|               | Число<br>операций | 346<br>(41,6%)         | 447<br>(53,7%)           | 39<br>(4,7%)          | 832 (100%)<br>1,7 операций<br>на 1 больного |
| <b>ПолиЛУ</b> | Число<br>больных  | <b>53<br/>(49,5%)</b>  | <b>47<br/>(44,0%)</b>    | <b>7<br/>(6,5%)</b>   | <b>107<br/>(100%)</b>                       |
|               | Число<br>операций | 70<br>(41,7%)          | 84<br>(50,0%)            | 14<br>(8,3%)          | 168 (100%)<br>1,6 операции<br>на 1 больного |
| <b>МоноЛУ</b> | Число<br>больных  | <b>64<br/>(86,0%)</b>  | <b>32<br/>(33,0%)</b>    | <b>1<br/>(1,0%)</b>   | <b>97<br/>(100%)</b>                        |
|               | Число<br>операций | 81<br>(57,5%)          | 58<br>(41,1%)            | 2<br>(1,4%)           | 141 (100%)<br>1,5 операций<br>на 1 больного |
| <b>ЧЧ</b>     | Число<br>больных  | <b>175<br/>(68,6%)</b> | <b>75<br/>(29,4%)</b>    | <b>5<br/>(2,0%)</b>   | <b>255<br/>(100%)</b>                       |
|               | Число<br>операций | 214<br>(61,7%)         | 128<br>(36,9%)           | 5<br>(1,4%)           | 347 (100%)<br>1,4 операции<br>на 1 больного |
| <b>ИТОГО</b>  | Число<br>больных  | <b>613 (48,7%)</b>     | <b>575 (45,7%)</b>       | <b>71(5,6%)</b>       | <b>1259 (100%)</b>                          |
|               | Число<br>операций | 848 (39,0%)            | 1188 (54,7%)             | 136 (6,3%)            | 2172 (100%)                                 |

Наиболее часто двусторонние операции и многоэтапное хирургическое лечение применялось у пациентов с более выраженной степенью ЛУ. Так, наибольшее количество операций на одного больного наблюдалось в группе ШЛУ – туберкулеза: 2,2 операции на 1 пациента.

В группах МЛУ, ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ количество операций на 1 пациента составило 1,7; 1,6; 1,5; и 1,4, соответственно. Условно – радикальные операции чаще встречались в группе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью: у 193(62,1%) ШЛУ – пациентов выполнена 471(68,9%) условно-радикальная операция и у 228(46,6%) МЛУ – пациентов - 447(53,7%) условно-радикальных операций.

Наибольший процент радикальных вмешательств был в группе с монорезистентностью и сохраненной лекарственной чувствительностью: у 64(86,0%) МоноЛУ – пациентов – 81 (57,5%) радикальная операция и у 175(68,6%) пациентов с сохраненной ЛЧ – 214 (61,7%) радикальных операций. Паллиативные операции встречались в группах МоноЛУ и ЛЧ лишь у 1,0% и 2,0% больных, соответственно, в то время как в группах ШЛУ/ПолиЛУ/МЛУ эта величина составила 12,2%, 6,5% и 4,1%, соответственно. Как видно из таблицы 23, из выполненных у 1259 пациентов 2172 хирургических вмешательств, распределение по объему было следующим: 46 (2,1% ДИ: 1,6% - 2,7%) трансстернальных окклюзии ГБ; 221 (10,2% ДИ: 8,9% - 11,4%) пневмон и плевропневмонэктомия; 370 (17,2% ДИ: 15,5% - 18,6%) лоб-,билоб-,лоб+сегментэктомий; 192 (8,8% ДИ: 7,6% - 10,0%) комбинированных полисегментэктомии; 564 (26,0% ДИ: 24,1% - 27,8%) сегментэктомии; 633 (29,1% ДИ: 27,2% - 31,1%) торакопластики и торакомиопластики и 146 (6,7% ДИ: 5,7% - 7,8%) прочих операций.

В таблице 23 и на рисунках 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 представлено распределение по объемам выполненных операций у наших больных.

Таблица 23. Объемы выполненных операций

| <b>ОБЪЕМЫ<br/>ОПЕРАЦИЙ</b>                   | <b>ШЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>МЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>ПолиЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>МоноЛУ<br/>а.ч.(%)</b> | <b>ЛЧ<br/>а.ч.(%)</b>  | <b>Всего<br/>а.ч.(%)</b> |
|----------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| <b>Трансстернальная<br/>окклюзия ГБ</b>      | 27                     | 13                     | 5                         | -                         | 1                      | <b>46<br/>(2,1%)</b>     |
| <b>ПЭ и ППЭ</b>                              | 110                    | 74                     | 14                        | 8                         | 15                     | <b>221<br/>(10,2%)</b>   |
| <b>Лоб-, билоб-, лоб+<br/>сегментэктомии</b> | 110                    | 144                    | 30                        | 25                        | 61                     | <b>370<br/>(17,2%)</b>   |
| <b>Комбинированные<br/>полисегментарные</b>  | 34                     | 85                     | 16                        | 17                        | 40                     | <b>192<br/>(8,8%)</b>    |
| <b>Сегментэктомия</b>                        | 82                     | 233                    | 44                        | 53                        | 152                    | <b>564<br/>(25,9%)</b>   |
| <b>Торакопластики</b>                        | 263                    | 238                    | 44                        | 32                        | 56                     | <b>633<br/>(29,1%)</b>   |
| <b>Прочие</b>                                | 58                     | 45                     | 15                        | 6                         | 22                     | <b>146<br/>(6,7%)</b>    |
| <b>Всего</b>                                 | <b>684<br/>(31,5%)</b> | <b>832<br/>(38,3%)</b> | <b>168<br/>(7,7%)</b>     | <b>141<br/>(6,5%)</b>     | <b>347<br/>(16,0%)</b> | <b>2172<br/>(100%)</b>   |

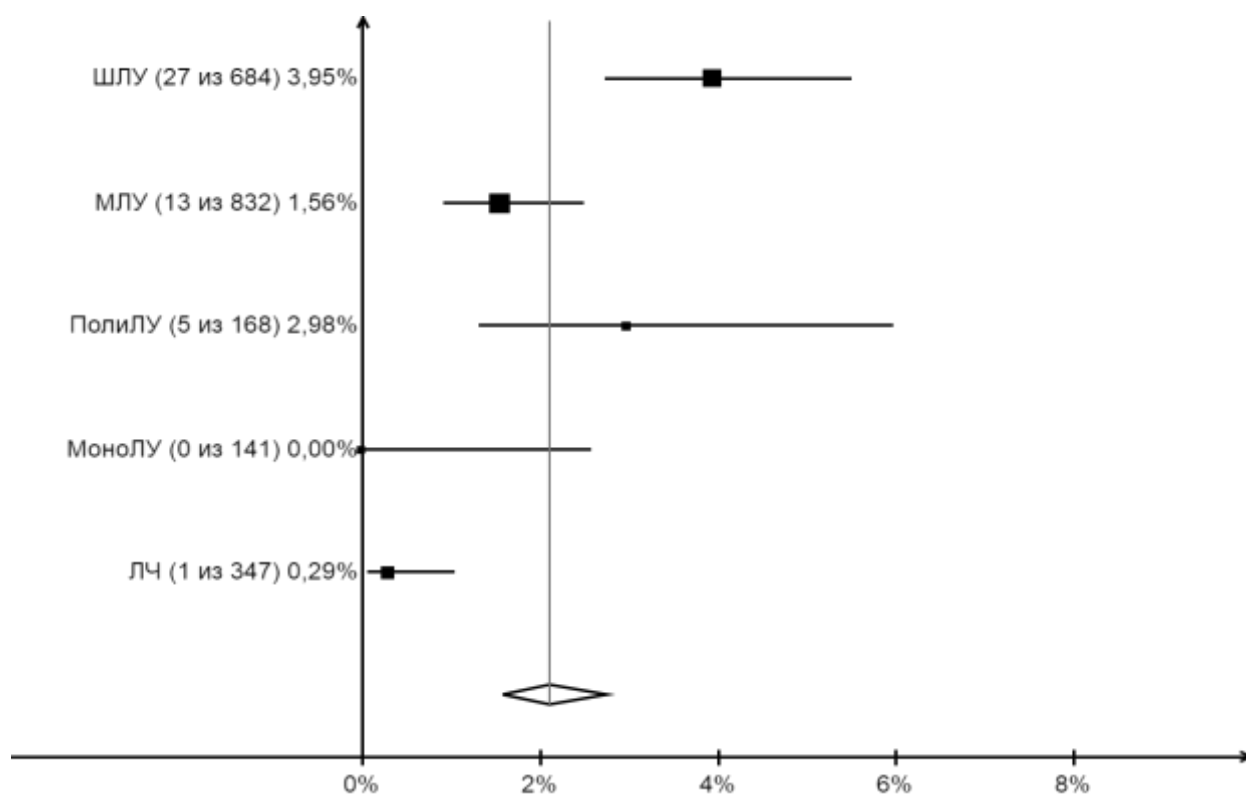


Рисунок 49. Доля трансстернальной окклюзии ГБ

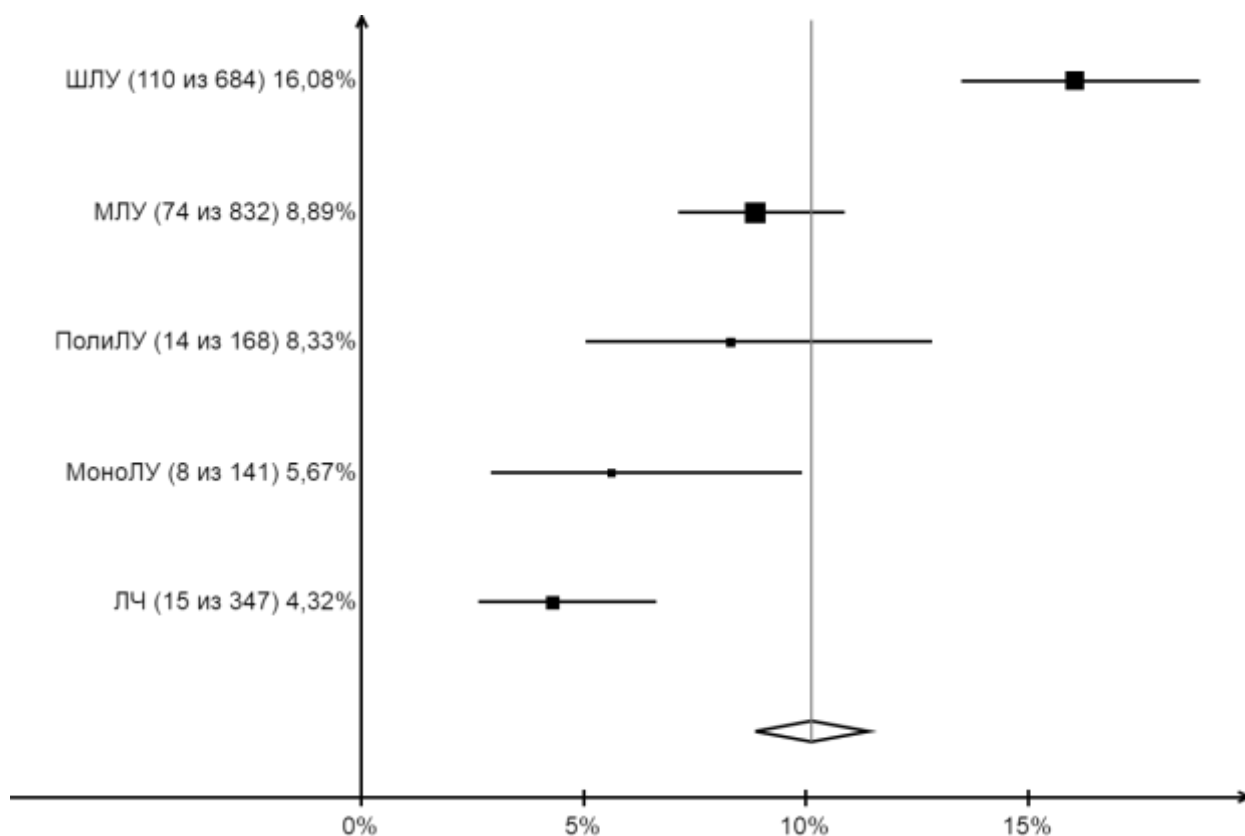


Рисунок 50. Доля пневмонэктомии и плевропневмонэктомии

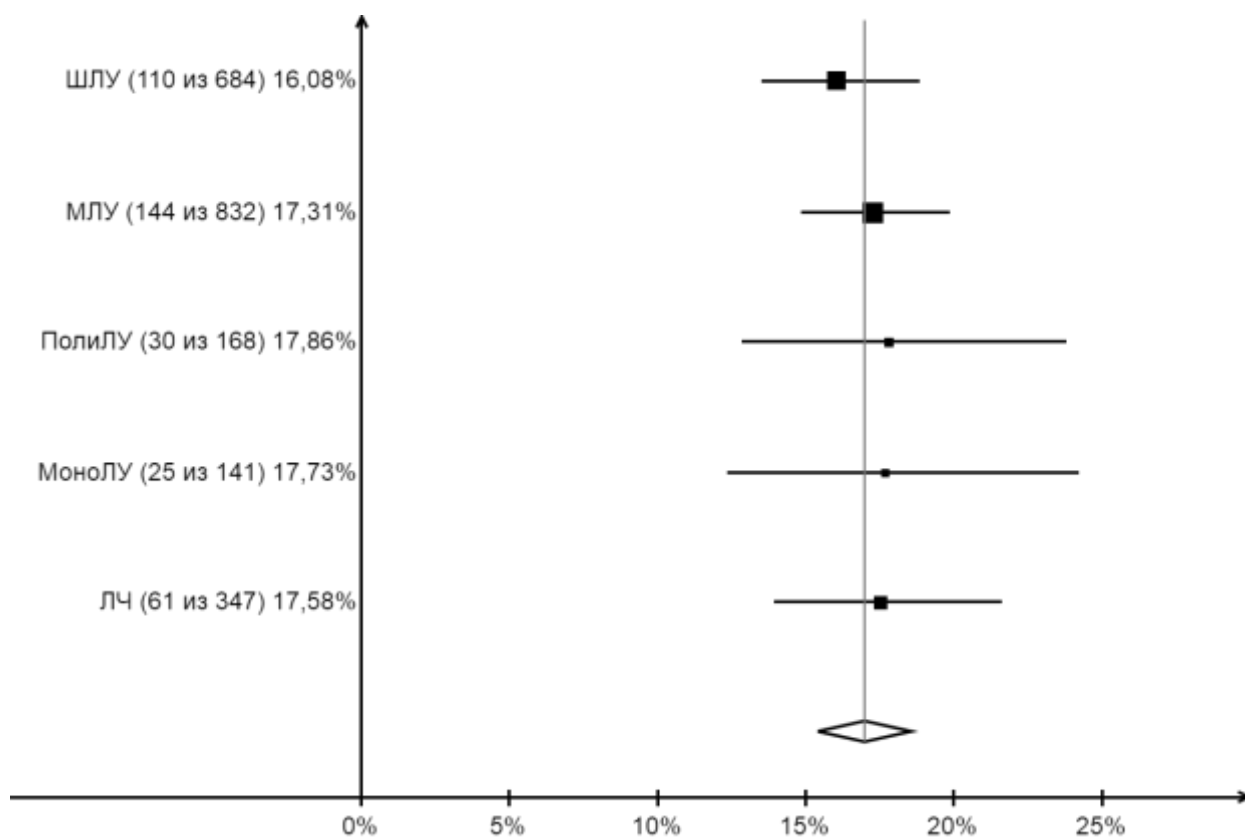


Рисунок 51. Доля лоб-, билоб-, лоб+ сегментэктомии

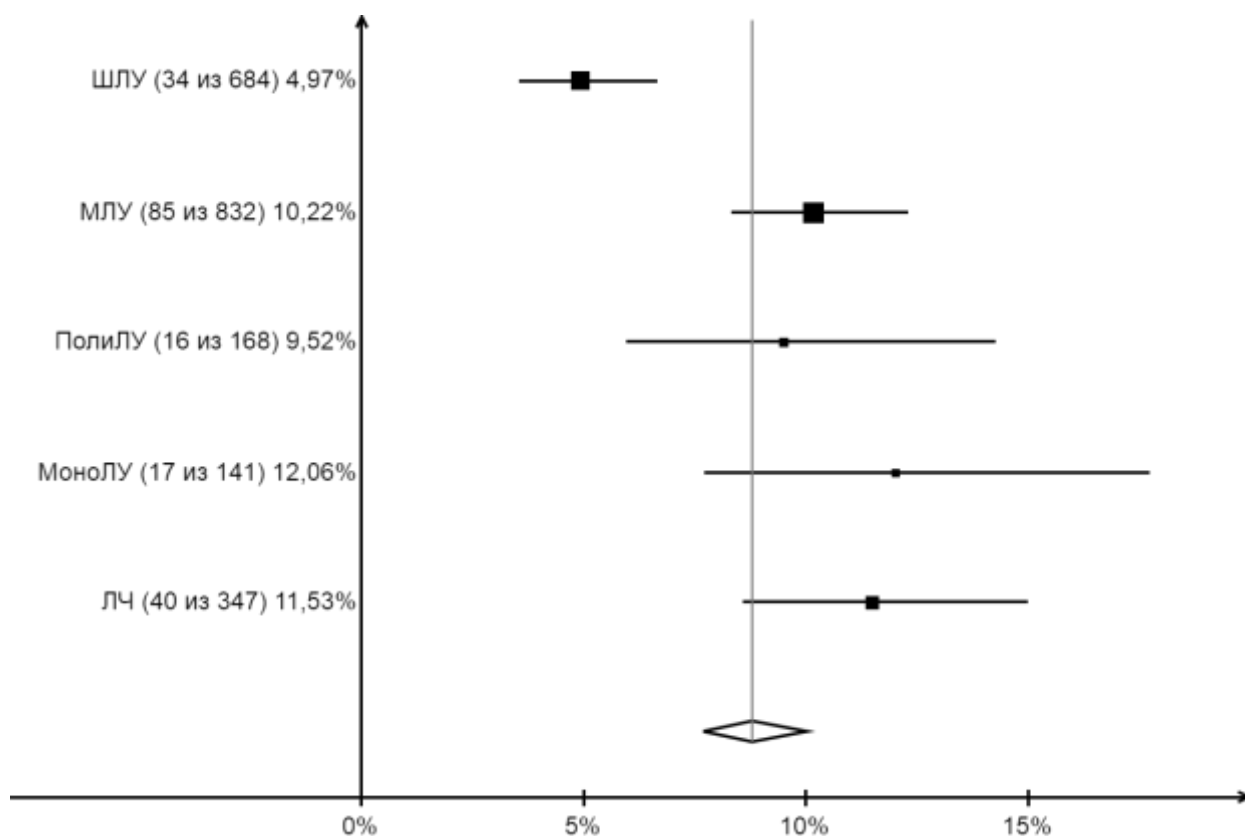


Рисунок 52. Доля комбинированных полисегментарных резекций легкого

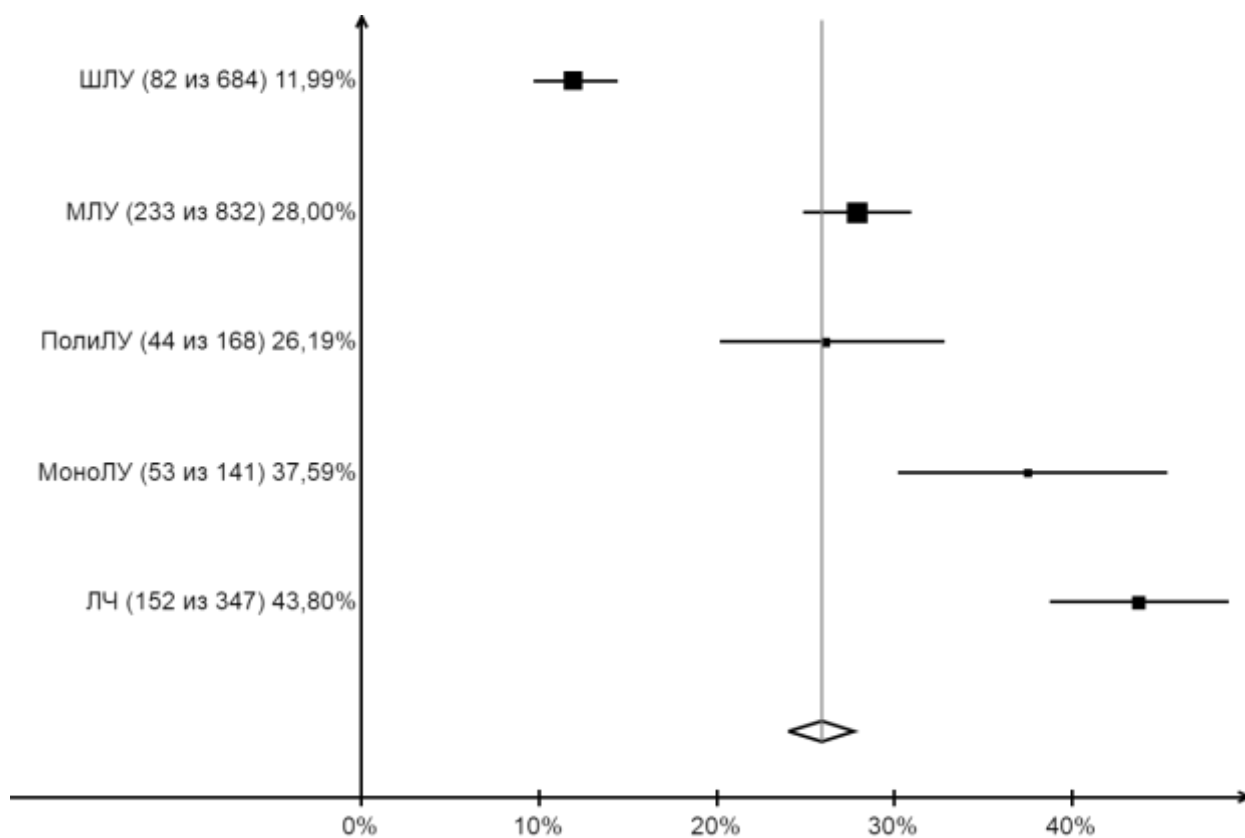


Рисунок 53. Доля сегментэктомий

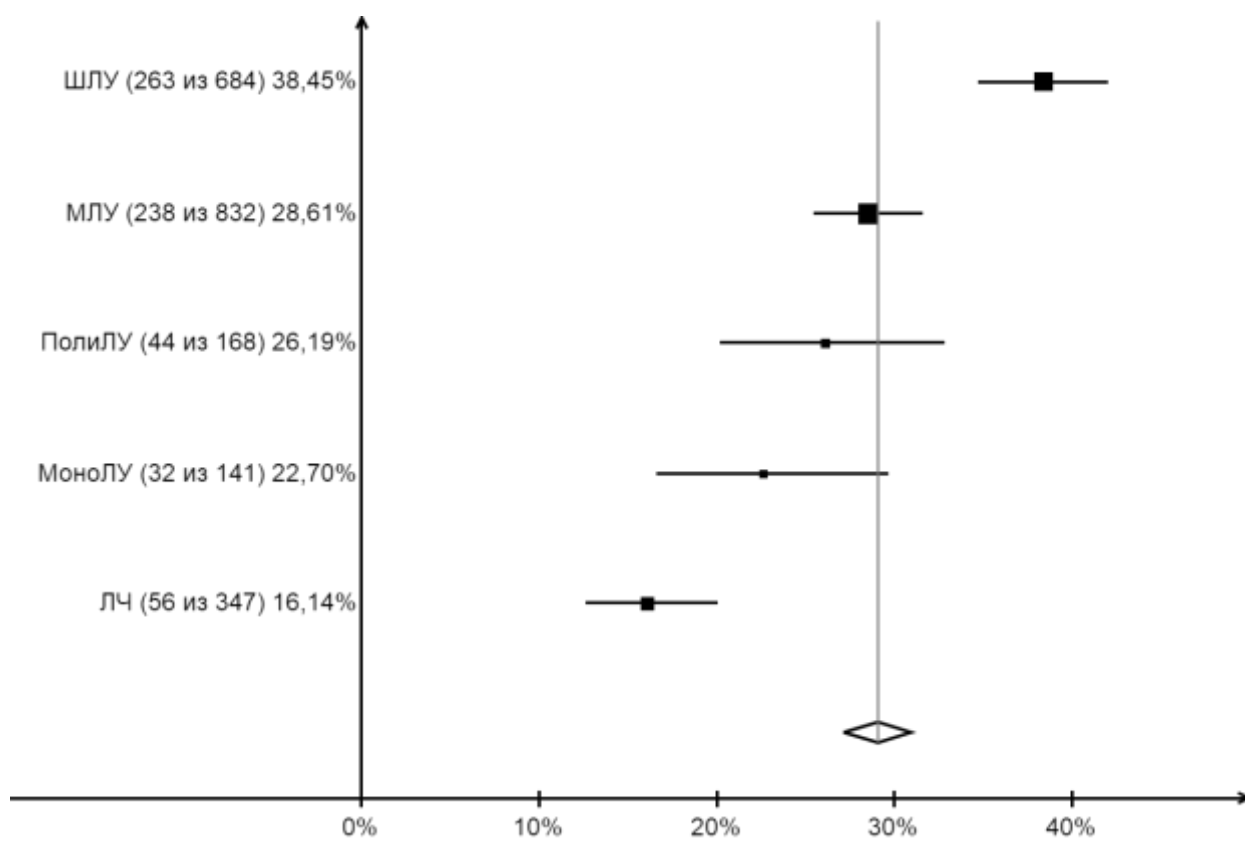


Рисунок 54. Доля торакопластик



Рисунок 55. Объем операций

При сравнении частоты выполнения определенных объемов операций по группам с разной лекарственной устойчивостью было выявлено, что, чем больше нарастала степень лекарственной устойчивости, тем чаще выполнялись пневмон- и плевропневмонэктомии, а в отношении сегментэктомии выявлена обратная зависимость. Так, среди пневмон- и плевропневмонэктомий наибольший процент приходился на группу с ШЛУ (110 операций - 49,8% из 221 пневмон и плевропневмонэктомии, выполненных во всех группах).

Частота выполнения сегментэктомий была наибольшей в группе с ЛЧ – 152 операции (49,8% ДИ: 43,4% - 56,1%), наименьшей – в группе с ШЛУ – 82 операции (12,0% ДИ: 9,8% - 14,5%). В группах с МЛУ, ПолиЛУ и МоноЛУ этот процент составил 28,0%, 26,2% и 37,6% , соответственно. Торакопластики применялись наиболее часто у больных с ШЛУ - 38,4%, а также у больных с МЛУ, ПолиЛУ и МоноЛУ – 28,6% , 26,2% и 22,7%, соответственно. При ЛЧ частота этих операций не превышала 16,1%.

#### Основные технические особенности выполненных операций:

- Широкое применение малоинвазивных доступов под контролем ВТС. ВАТС пневмонэктомии составили 47% всех пневмон- и плевропневмонэктомий, ВАТС резекции 56,6% всех резекций, ВАТС торакопластики 82,9% всех торакопластик. Всего малоинвазивные доступы применены в 1448 (66,7%) случаев из 2172 операций.
- 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, экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой экстраплевральной полости, пневмоперитонеум.

- Главный бронх, при пневмонэктомии, ушивался вручную по бескультевой методике Д.Б. Гиллера и соавт (патент № 2354306 от 21 ноября 2007г.).
- Селективная медиастинальная лимфоаденэктомия при наличие макроскопически измененных лимфоузлов средостения выполнялась во всех случаях.
- Применялось длительное дренажное ведение плевральной полости с применением тонких полихлорвиниловых трубок (диаметром 6мм) и интраплевральным введением антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных препаратов и анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде (до 3 недель после пневмонэктомии, до 4-5 дней после частичных резекций, до 3-4 недель после торакопластик).

Все оперативные вмешательства в обеих группах произведены под комбинированным обезболиванием с искусственной вентиляцией легких с отдельной интубацией двухпросветной трубкой и отключением легкого на стороне операции. Анестезия во всех группах принципиально не отличалась.

#### Техника VATS резекций легких

Для выполнения видеоассистированных оперативных вмешательств мы использовали видеоторакоскопическую стойку «KarlStorz» с прямой оптикой 8 и 10мм. При выполнении резекционных вмешательств пациент располагался на правом или левом боку (в зависимости от локализации процесса) на валике, с фиксированной на подставке рукой. Торакотомия выполнялась в IV или V межреберье в аксиллярной зоне. Размер межреберного разреза составлял 3-6см, а в случаях повторных операций на легком, плевропневмонэктомий и комбинированных резекций с интраплевральными торакопластиками достигал 8 см. Доступ выполнялся без повреждения широчайшей и большой грудной мышцы, волокна передней зубчатой мышцы тупо раздвигали в стороны, межреберные мышцы рассекали электроножом. Дополнительный торакопорт для введения оптики

устанавливали, как правило, в III межреберье по переднеподмышечной или заднеподмышечной линии.

Наличие выраженных плевральных сращений, в отличие от других авторов, мы не считали противопоказанием к выполнению видеоассистированных вмешательств. Для выделения легкого и работы на корне, как указывалось выше, использовались эндоскопические инструменты, общехирургический инструментарий и оригинальные разработанные инструменты.

После выделения легкого из сращений и рассечения электроножом легочной связки, производили его пальпаторное обследование, для чего отдельные части легкого по очереди подводили к ране окончатым зажимом и ощупывали двумя пальцами, введенными в рану. Особое внимание при ревизии уделяли оценке легочной ткани по предполагаемой линии резекции. По ходу оперативного вмешательства лимфатические узлы, увеличенные более 2см, спаянные с окружающими тканями, имеющие флюктуацию и казеозные включения тупо и остро выделяли из окружающей клетчатки по границе их капсулы с перевязкой и пересечением или электрокоагуляцией входящих в лимфатический узел сосудов. Перед лимфодиссекцией производилась щадящая ограниченная медиастиномия (рассечение медиастинальной плевры) по границе перехода плевры с средостения на корень легкого, а после удаления лимфатических узлов выполняли герметичное ушивание медиастинальной плевры над их ложем с целью лучшего гемостаза.

Таким образом, осуществляется селективный принцип прицельного удаления пораженных лимфатических узлов, предусматривающий удаление только измененных лимфатических узлов, являющихся источниками инфекции, без удаления непораженной клетчатки средостения, сосудистых и нервных веточек, идущих к трахее и культе бронха, функционирующих непораженных лимфатических узлов и лимфатических сосудов. При этом не

выполнялась перевязка и пересечение магистральных сосудов (непарной вены, полунепарной вены), что используется некоторыми хирургами.

Большинство авторов, практикующих VATS большие резекции пользуются изолированной обработкой элементов корня, при этом для обработки сосудов американские хирурги предпочитают использование эндостеплеров, а азиатские - лигирование, для формирования культи бронха все хирурги используют степлерную технику. Все выполненные в обеих группах видеоассистированные пневмонэктомии, лоб-, билобэктомии и комбинированные резекции, были осуществлены с отдельной обработкой сосудов. Все манипуляции выполнялись инструментами, введенными через миниторакотомную рану. После иссечения лимфатических узлов и выделения под контролем видеостойки при помощи диссектора сосудов и бронхов корня удаляемой части легкого, в большинстве случаев палец хирурга, введенный в рану, при подтягивании самого легкого к ране окончательным зажимом, достигал корня доли и на сосуды накладывались капроновые лигатуры, завязываемые руками. Контроль за местом наложения лигатуры и затягиванием узлов при этом, осуществлялся видеоторакоскопически. Если палец хирурга не достигал корня, капроновые лигатуры завязывались зажимами и пересекались под прямым визуальным контролем через рану или монитор. Во всех случаях центральные культи сосудов перевязывали дважды. Сегментарные бронхи при комбинированных резекциях также лигировались двумя капроновыми лигатурами с пересечением бронха между ними. Долевые бронхи ушивались механическим швом аппаратом УО-40, пересекались между браншами аппарата и зажимом, наложенным на дистальную часть бронха. Культи долевого бронха плевризировались.

#### Техника VATS пневмонэктомий

В случае выполнения видеоассистированной пневмонэктомии после выполнения торакотомии оценивали выраженность плевральных сращений. При

этом, в зависимости от степени плотности плевры выбирали слой расслоения тканей: экстраплевральный, экстрафасциальный или поднадкостничный. При наличии тотального или субтотального спаечного процесса в плевральной полости выделение легкого производили чаще всего экстраплеврально. Для вхождения в слой использовали препаровку ножницами и маленьким тупфером, а при поднадкостничном вхождении в полость - респатером. Дальнейшее выделение под визуальным контролем проводили пальцами, большим тупфером или специально сделанным инструментом в виде широкой закругленной тупой лопатки с ручкой, изогнутой под углом 30°. Когда легкое отделяли от грудной стенки на расстоянии введенных в рану пальцев, по средне – подмышечной линии на 1-2 межреберья выше раны, устанавливали торакопорт. При приращении легкого в области синусов устанавливали второй торакопорт в VI межреберье по средне-подмышечной линии.

После выделения легкого из сращений рассекали электроножом нижнюю легочную связку. Иногда при наличии в ней крупных сосудов лигировали их. Последовательно лигировали и пересекали легочную артерию, верхнюю и нижнюю легочные вены. Главный бронх прошивали одним из известных сшивающих аппаратов для наложения механического шва (УО – 40, УКЛ и ENDOGIA.) в дистальной части и пересекали на максимально возможном расстоянии от трахеи в непосредственной близости от легкого. Легкое после этого удаляли из плевральной полости. Удаление легкого после прошивания главного бронха в дистальной части обеспечивало лучший обзор операционного поля, большую свободу манипуляций, доступ к зоне бифуркации трахеи, медиастинальным лимфатическим узлам, вследствие чего уменьшалась травматичность операции, достигалась более качественная и надежная обработка главного бронха и лимфаденэктомия и, как следствие, снижался риск несостоятельности культи главного бронха и послеоперационных осложнений.

Длинная культя бронха позволяла путем потягивания вывести область бифуркации трахеи из средостения, которая становилась доступной для манипуляций. Этим достигалась более качественная и безопасная лимфаденэктомия и ушивание бронха по бескультевой методике, что снижало число осложнений, связанных с распространением и прогрессированием патологического процесса в лимфатических узлах.

Особое внимание уделялось формированию культи бронха, так как наиболее серьезным осложнением после пневмонэктомии является несостоятельность культи главного бронха с развитием эмпиемы гемиторакса, что крайне актуально при туберкулезе легких. Основными причинами осложнений при механическом шве главного бронха, применявшимся всеми хирургами, описавшими видеоассистированные пневмонэктомии, являются раздавливание тканей броншами аппарата с последующим нарушением васкуляризации, а также оставление длинной культи бронха, что способствует развитию воспалительного процесса и несостоятельности шва.

Во всех случаях видеоассистированных пневмонэктомий нашей серии выполнялась ручная бескультевая обработка главного бронха по Д.Б. Гиллеру: перибронхиальные артерии перевязывали и пересекали выше или на уровне устья бронха, что делало гемостаз более надежным и снижало риск послеоперационного кровотечения, 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 (Рис.56). Бифуркационный дефект ушивали в поперечном направлении (Рис. 57).

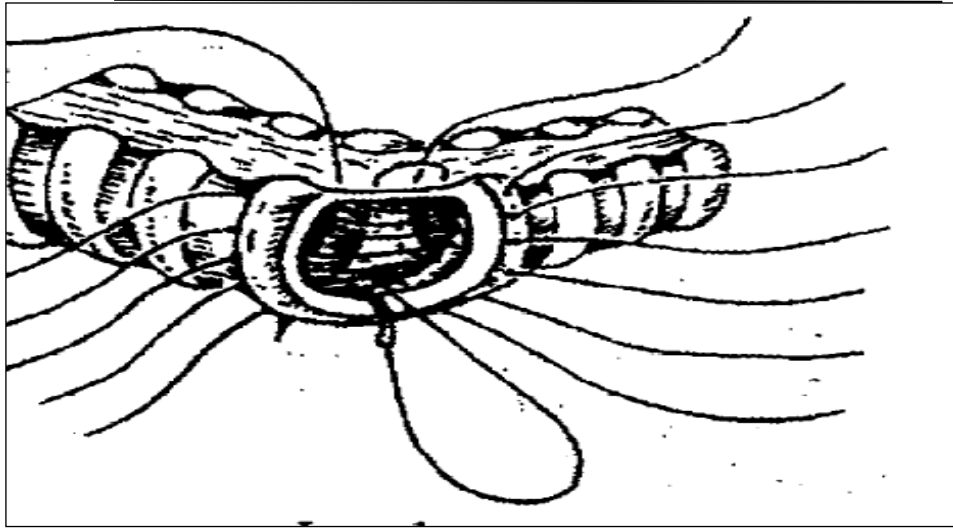


Рисунок 56. Бескультевая обработка главного бронха по Д.Б. Гиллеру

Проводили ушивание тканей средостения над областью бронхиальных швов. Гемиторакс дренировали одним дренажем. Торакальную рану ушивали послойно.

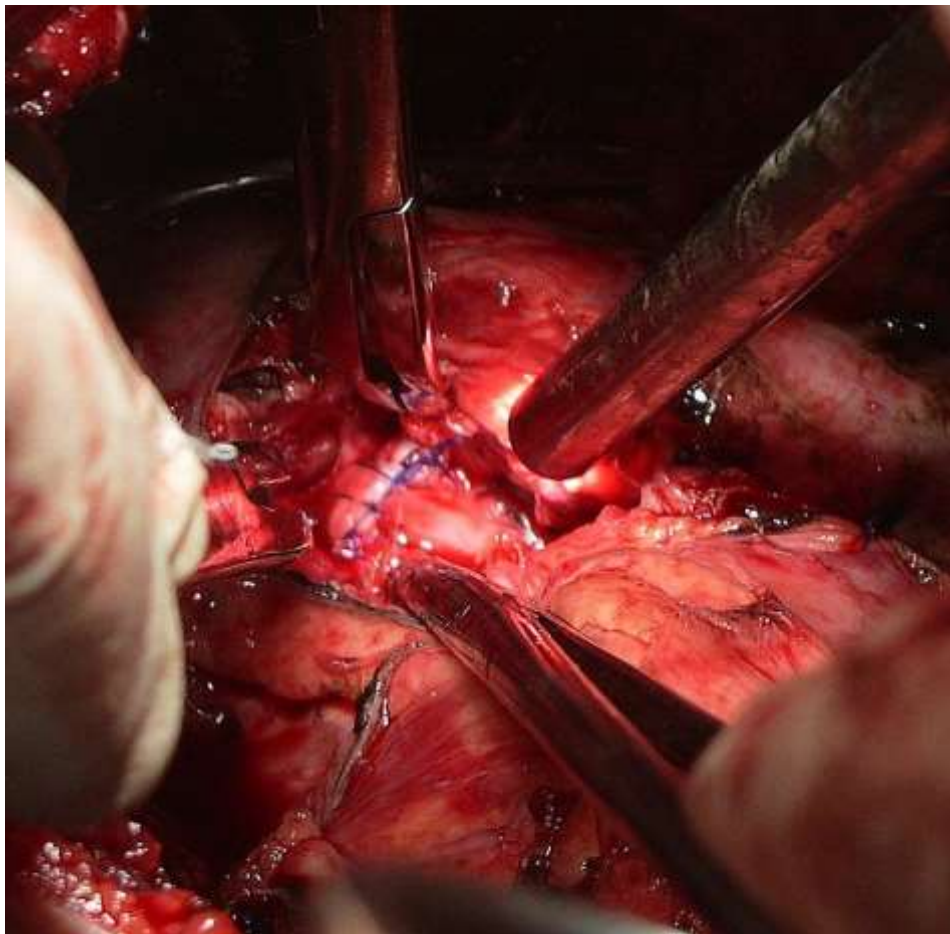


Рисунок 57. Ушитая по методике Д.Б. Гиллера культя левого главного бронха

### Техника ВАТС экстраплевральной лечебной торакопластики

В положении больного на животе выполняли разрез длиной 6-10 см паравертебрально, параллельно медиальному краю лопатки от уровня остистого отростка III грудного позвонка. Послойно рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, часть трапецевидной мышцы, широчайшей мышцы спины и большой ромбовидной мышцы. Частично рассеченные мышцы и лопатку отслаивали от наружной поверхности ребер в проекции последующей декостации и отводят в стороны и кнаружи широкими крючками, создавая полость между большими скелетными мышцами и реберным каркасом для хирургических манипуляций. В эту полость через отдельный прокол на 2 см выше верхнего угла раны устанавливали торакопорт, вводили видеоторакоскоп и дальнейшие манипуляции выполняли под его контролем. Выполняли декостацию пяти-шести ребер, начиная с III ребра.

Отсроченные ВАТС торакопластики выполнялись после обширных резекций легких и пневмонэктомий из более малых доступов (4-6 см) по схожей технике.

Примером выполнения отсроченной торакопластики может служить следующее наблюдение.

*Больная В., 21 год, длительность заболевания туберкулезом 3 года, поступила в хирургическое отделение 16.02.12г. При поступлении предъявляла жалобы на слабость, периодические подъемы температуры до 37,5; одышку при небольшой физической нагрузке, кашель со слизисто-гнойной мокротой.*

*Из анамнеза: туберкулез легких был выявлен впервые в 14-летнем возрасте (в марте 2009г.), первичная форма: инфильтративный туберкулёз верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ(+). Сопутствующий диагноз: сахарный диабет I типа.*

*Со слов больной, изначально чувствительность к противотуберкулезным препаратам была сохранена.*

*В течение последующих 3х лет в процессе неоднократного стационарного и амбулаторного лечения отмечалось нарастание специфических изменений в правом легком с появлением очагов отсева в левом легком. На фоне применения амикацина возникла нейросенсорная тугоухость. Во время последней госпитализации в терапевтическое отделение УКБ ФП (с 06.06.11г. по 10.02.12г.) был выставлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации и двустороннего обсеменения, осложненный инфильтративным туберкулезом правого верхнедолевого бронха и Бб. МБТ(+). ШЛУ МБТ (HRSmEKmOfxEtoPas).*

*В мокроте люминесцентным методом обнаружены микобактерии туберкулеза +++, методом BACTEC MGIT – 960, с последующим подтверждением результатов методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах, выявлена широкая лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину, офлоксацину, этионамиду, ПАСК.*

*В общем анализе крови отмечалось ускорение СОЭ- 37 мм/ч по Westergren.*

*При функциональном исследовании легких ЖЕЛ-73%, ОФВ1-60%. Незначительная патология мелких бронхов, отмечалась умеренная гипоксемия (рО<sub>2</sub>-75, рСО<sub>2</sub>- 43,7. мм рт.ст).*

*На компьютерной томограмме органов грудной клетки при поступлении (Рис. 58) Справа в S2 и S6 определялись полости деструкции размерами до 3,0 и 3,5 см. в диаметре с фиброзными стенками и перифокальной инфильтрацией. В остальных отделах правого легкого множественные полиморфные очаги местами сливного характера. Слева – единичные очаги в верхних отделах.*

*Больная получала химиотерапию: капреомицин-0,75 в/м, пипразинамид-1,5/сут, моксифлоксацин-0,4/сут, теризидон-0,25x2 р/д, ПАСК-10,0/сут, кларитромицин-0,5/сут; а также инсулинотерапию, гепатотропную и неспецифическую антибактериальную терапию.*

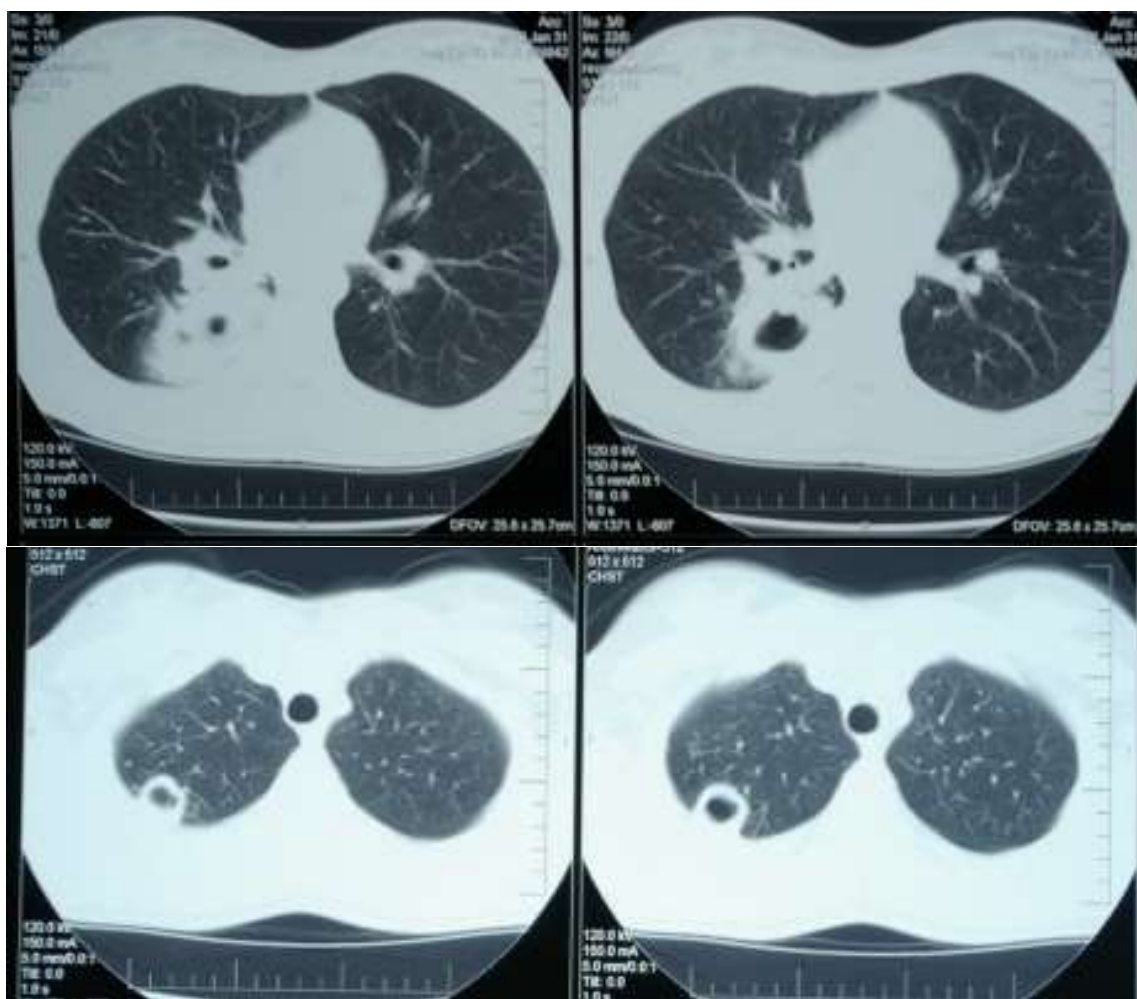


Рисунок 58. КТ ОГК больной В. при поступлении

19.03.2012г. произведена операция - видеоассистент-торакоскопическая пневмонэктомия справа. (Хирург: Гиллер Д.Б. Продолжительность операции составила 2ч 45мин, кровопотеря 100,0 мл, гемотрансфузии не проводились).

Выполнена боковая миниторакотомия (7,0 см) в V межреберья справа. Под контролем ВТС легкое выделено до корня из плотных кровотоочивых сращений в проекции верхней доли и S6. Разрушена нижняя легочная связка. В SIS2, S6 на фоне фиброза пальпируются каверны с флюктуацией до 3.0 и 3.5 см в диаметре, по всем отделам легкого множество сливных очагов, туберкулемы до 1.0 см в диаметре. Выделены, перевязаны и пересечены бронхиальные артерии, ЛА, ВЛВ, НЛВ, прошитая дополнительно УО-40. Иссечены плотные, слегка увеличенные л/узлы 7, 8 групп. Главный бронх

*прошит в дистальной части аппаратом УО-40 и пересечен. Легкое удалено. Произведена реампутация главного бронха по устью. Бифуркационный дефект ушит отдельными проленовыми узловыми швами (3-0) по методике Д.Б.Гиллера. Ткани средостения над трахеобронхиальным швом и культями сосудов ушиты.*

*Далее по тексту приведены фотографии отдельных этапов операции больной В. (Рис. 59).*

*В удаленном препарате (Рис. 60) определялись фиброзные каверны до 3,0 и 3,5 см в диаметре, по всему легкому множество сливных очагов и туберкулем. Гистологическое заключение: фиброзно-кавернозный туберкулез легкого в фазе выраженного прогрессирования с перифокальной туберкулезной пневмонией и проявлениями острой кавернизации.*

*Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. На обзорной рентгенограмме через 1 месяц после первой операции (Рис. 61) в левом легком единичные мелкие очаги без отрицательной динамики. Справа гемиторакс гомогенно затемнён.*

*При микробиологическом исследовании операционного материала была подтверждена широкая лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, пиразинамиду, этамбутолу, канамицину, офлоксацину, этионамиду, ПАСК, а также дополнительно выявлена лекарственная устойчивость к пиразинамиду.*

*При неоднократном исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии после операции: МБТ не обнаружены.*

*Учитывая широкую лекарственную устойчивость и имеющиеся очаговые изменения в левом легком, с целью предотвращения реактивации и прогрессирования специфического процесса в отдаленном периоде в следствие перерастяжения единственного легкого, вторым этапом была выполнена 27.04.12 операция: ВАТС отсроченная 4 реберная торакопластика справа по методике Д.Б. Гиллера.*

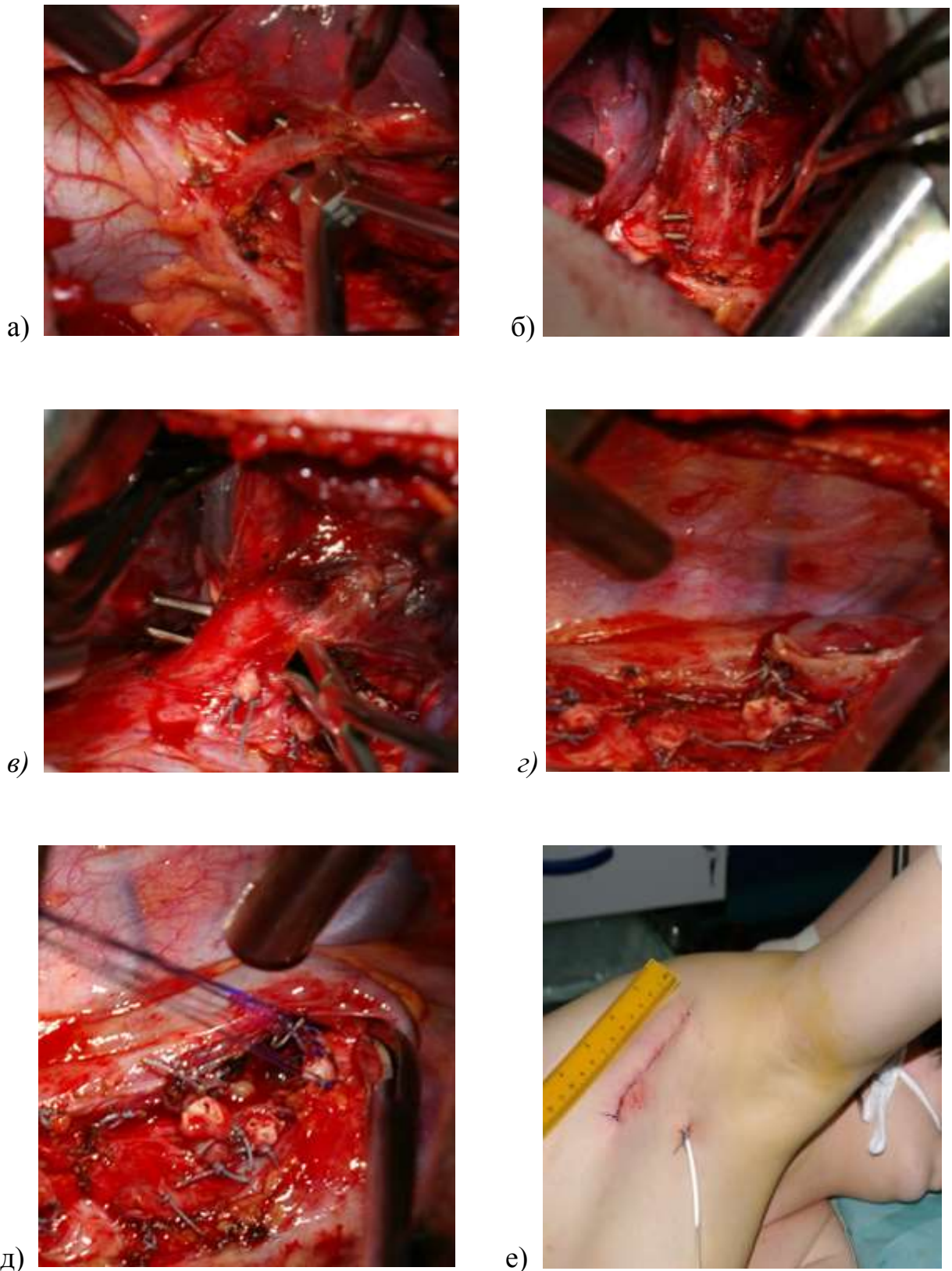


Рисунок 59. Этапы операции VATC пневмонэктомия справа у больной В.  
а) обработка верхней легочной вены, б) обработка легочной артерии,  
в) обработка нижней легочной вены, г) главный бронх, прошитый сначала  
УО-40, д) культя главного бронха реампутирована и ушита отдельными  
узловыми швами по методике Д.Б. Гиллера, е) внешний вид  
послеоперационного доступа

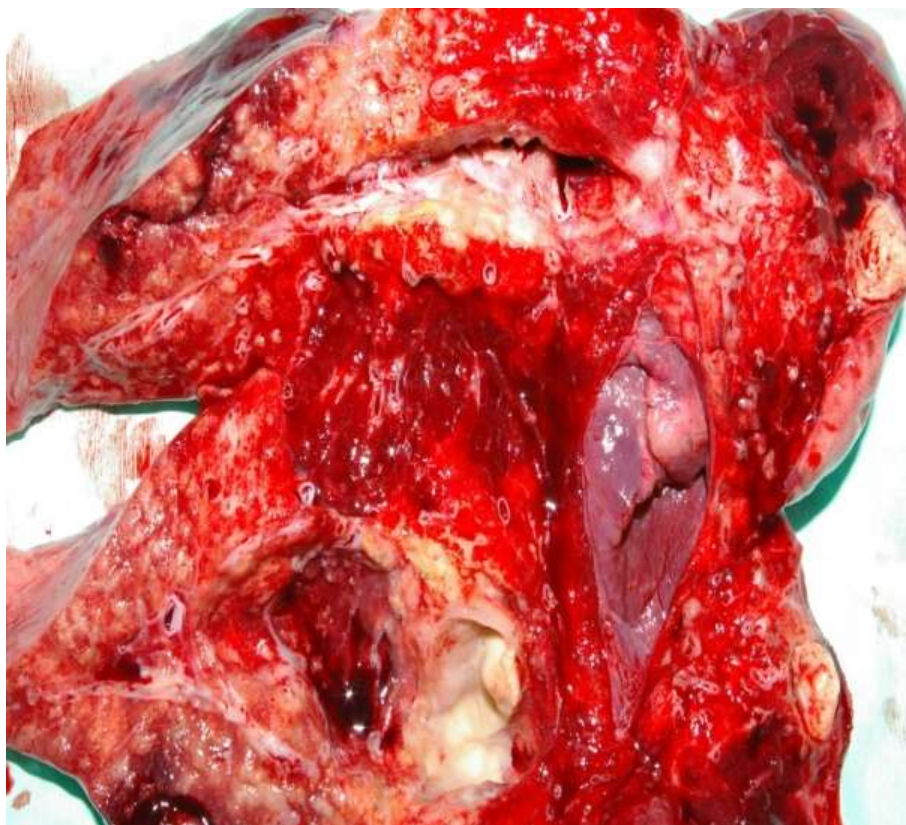


Рисунок 60. Удаленный препарат на разрезе



Рисунок 61. Обзорная рентгенограмма больной В. через 1 месяц после VATS пневмонэктомии справа

*Разрез медиальнее лопатки (5 см). Мышцы рассечены до ребер. Лопатка отведена крючком латерально. Поднадкостнично резецированы с поперечными отростками от позвоночника до грудины 1,2 ребра, и до среднеподмышечной линии 3,4 ребра. Экстраплевральная полость заполнена р-ром антибиотиков. Послойно швы на рану (Рис 62).*

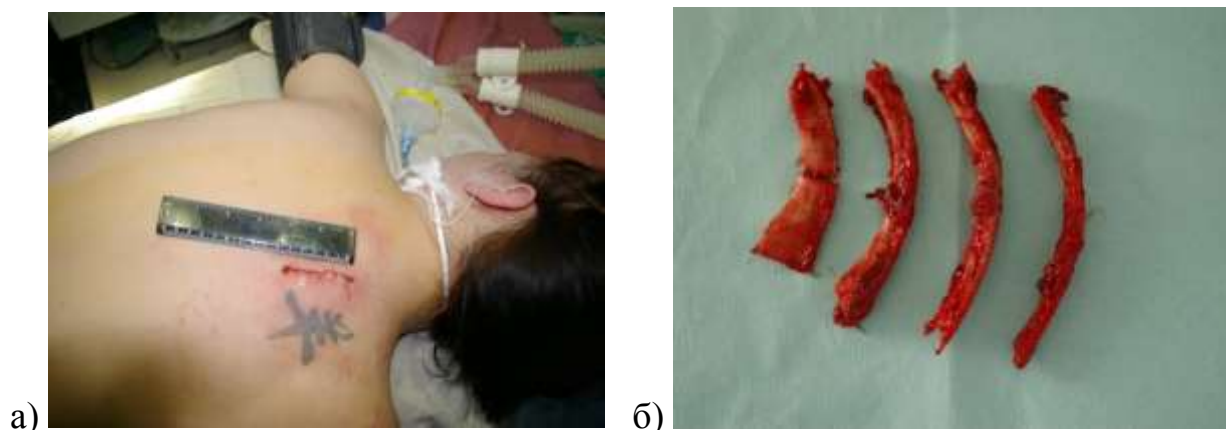


Рисунок 62. а) локализация доступа для ВАТС отсроченной 4х-реберной торакопластики, б) удаленные фрагменты ребер

*Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. На обзорной рентгенограмме через 3 недели после последней операции (Рис. 63) правый гемиторакс деформирован за счет 4х-реберной торакопластики, гомогенно затемнен.*

*На 25-е сутки после операции пациентка была выписана со значительным улучшением (БК-КВ-) на дальнейшее лечение в ПТД по месту жительства.*

*При контрольном обследовании 3 июля 2017 года (через 5 лет после завершения хирургического лечения) самочувствие хорошее. Обострений не было. Снята с диспансерного учета по выздоровлению. Трудоспособна, но домохозяйка. Через 2 года после операции родила здорового ребенка (кесарево сечение). Последнее рентгенологическое обследование в апреле 2017 г. – без признаков рецидивирования.*

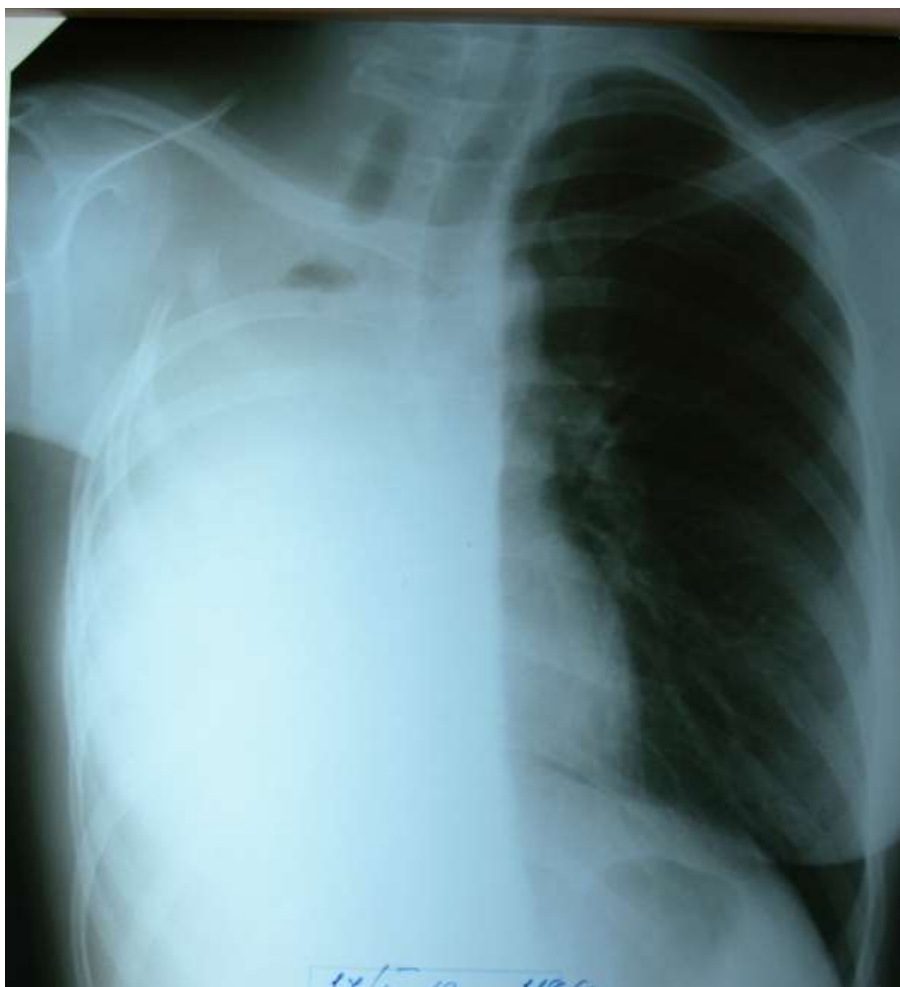


Рисунок 63. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки В. через 3 недели после VATS отсроченной 4х-реберной торакопластики и 2 месяца после VATS пневонэктомии справа

### **РЕЗЮМЕ:**

У больных лекарственно-устойчивым туберкулезом преобладали большие по объему операции (трансстернальные окклюзии главного бронха, пневмонэктомии, плевропневмонэктомии, лобэктомии в сочетании с сегментарными резекциями и торакопластики). Они составили суммарно 544(79,5%) операций при ШЛУ, 554(66,6%) - при МЛУ, 109(64,9%) – при ПолиЛУ и 82(58,2%) при МоноЛУ туберкулезе. В группе с сохраненной лекарственной чувствительностью большие по объему операции были выполнены у менее чем половины больных (49,8%), а самым частым видом операций были сегментарные и субсегментарные резекции - 152(43,8%) из

347 операций, что связано с меньшей распространенностью туберкулезного процесса.

Важными требованиями к технике хирургического лечения мы считали: широкое использование миниинвазивных доступов, отдельную обработку элементов корня во всех случаях лоб-, билобэктомий, полисегментарных и комбинированных резекций, использование при обширных резекциях и пневмонэктомиях различных методов коррекции объема гемиторакса (одномоментной торакопластики, отсроченной торакопластики, перемещения диафрагмы, экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой экстраплевральной полости, пневмоперитонеума), ручного ушивания главного бронха при пневмонэктомии по бескультевой методике Д.Б.Гиллера и соавт., выполнение селективной медиастинальной лимфаденэктомии при наличии макроскопически измененных лимфоузлов средостения, применение длительного дренажного ведения плевральной полости с применением тонких полихлорвиниловых трубок и интраплевральным введением антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных препаратов и анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде.

## Глава IV

### ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

В послеоперационном периоде наиболее важными задачами являлись быстрое расправление оставшихся отделов легкого после резекций, профилактика и лечение легочно-плевральных осложнений, предотвращение послеоперационного рецидива туберкулезного процесса, предупреждение развития неспецифических инфекционных осложнений со стороны плевральной полости, дыхательных путей и операционной раны, а также профилактика острых нарушений функций жизненно-важных органов.

После завершения операции и восстановления спонтанного дыхания больной переводился в реанимационное отделение, где продолжал находиться в течение суток, при неосложненном течении послеоперационного периода.

В 1-2е сутки после операции дренирование плевральной полости при резекциях легких и первые 12 часов после пневмон-плевропневмонэктомий проводили по Бюллау.

После пневмонэктомии, дренаж закрывали на заглушку (2х граммовый одноразовый шприц) на следующий день. Дренаж удаляли из плевральной полости при стойком серозном характере экссудата на 21 день после операции.

В течение всего времени нахождения дренажа в плевральной полости вводились антибактериальные препараты (амикацин, цефалоспорины, рифампицин) в смеси с димексидом, увеличивающим проникновение препаратов в ткани.

После резекций легких плевральные дренажи вечером после операции и на следующее утро кратковременно подключались к активной аспирационной системе (на разряжении 30-40 мм.рт.ст). Если при кратковременной аспирации достигался герметизм, при рентгеноконтроле легкое было расправлено полностью и не было повышенной экссудации из

плевральной полости, дренажи отсоединяли от системы по «Бюллау» и переводили на «заглушки». Далее ежедневно (во время перевязок) через дренажные трубки осуществляли как эвакуацию плеврального содержимого (экссудат), так и введение противотуберкулезных (амикацин 1,0) и неспецифических (цефазолин 4,0) антибактериальных препаратов, вплоть до удаления дренажей.

В том случае, когда при аспирации наблюдалось поступление воздуха из дренажей и не устанавливается вакуум, разряжение снижали до 5-10 мм. рт.ст. и оставляли постоянную активную аспирацию до прекращения поступления воздуха и полного расправления легкого. При периодическом небольшом поступлении воздуха по дренажам оставляли пассивную аспирацию по «Бюллау» до установления герметизма, а в случае продолжения поступления воздуха, больного сразу переводили на активную аспирацию.

Динамика расправления оперированного легкого осуществлялась при помощи рентгенологического контроля. При неосложненном течении послеоперационного периода плевральные дренажи удалялись через 3-4 дня после операции при отсутствии экссудата и полном расправлении легкого. Более длительное ведение плевральной полости стало возможным благодаря использованию тонких термопластичных полихлорвиниловых дренажей, которые не вызывали выраженных болевых ощущений у больного и позволяли проводить ежедневные санации с применением неспецифических антибактериальных и ПТП. Это, в свою очередь, позволило снизить частоту плеврорегочных осложнений по сравнению с традиционной пункционной методикой ведения плевральной полости.

Уже в первый день после операции больным разрешается вставать с постели, передвигаться в пределах реанимационного отделения. Ранняя активизация больных вследствие уменьшения болевого синдрома - это еще одно преимущество, достигнутое за счет применения малотравматичных операций из мини доступа с применением ВАТС и использования

плевральных дренажей для местного обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде (наропин 10-15 мл 1-3 раза в день). Ранняя активизация способствует хорошему откашливанию мокроты и расправлению легкого. С целью профилактики нарушений со стороны жизненно-важных органов в первые дни после операции применялся комплекс мероприятий, направленный на снижение болевого синдрома, профилактику гиповолемии, поддержание функций сердечно-сосудистой системы.

При купировании болевого синдрома, по возможности, предпочтение отдавалось ненаркотическим анальгетикам: баралгин, кеторол, ксефокам и местному обезболиванию. Благодаря уходу от наркотических анальгетиков центрального действия, снижающих кашлевой рефлекс, достигается лучшее откашливание мокроты, а отсутствие угнетающего действия на ЦНС при использовании этих препаратов, также способствует ранней активизации больного.

Профилактику гиповолемических нарушений приходилось выполнять достаточно редко, что связано в первую очередь с уменьшением объема интраоперационной кровопотери вследствие совершенствования техники операции. Средняя величина кровопотери во время операции у наших больных составила  $100 \pm 50$  мл. Переливание эритроцитарной массы в послеоперационном периоде потребовалось только после 7 операций (0,3%).

Для предупреждения развития неспецифических инфекционных осложнений со стороны плевральной полости, дыхательных путей и операционной раны, обязательно назначались всем больным цефалоспорины III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон), иногда в сочетании с метрогилом. При необходимости усиления антибактериальной терапии применялись защищенные пенициллины (амоксиклав, аугментин), а в тяжелых случаях (при развитии пневмонии) - карбапенемы.

В назначении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде учитывались данные бактериограммы мокроты до операции и

анализов плевральной жидкости при наличии эмпиемы.

В качестве профилактики гипоксии проводилась ингаляция увлажненным кислородом. С целью улучшения санации бронхиального дерева применялась ингаляционная терапия (беродуал+лазольван) с использованием нейбулайзера. При необходимости использовалась санационная бронхоскопия (у 3% оперированных) или трансназальная катетеризация трахеи с аспирацией мокроты.

В послеоперационном периоде разворачивали химиотерапию в полном объеме в течение 2-3 дней, начиная с инъекционных препаратов. У больных основной группы при множественной лекарственной устойчивости режим терапии состоял, как правило, из 5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением левофлоксацина или моксифлоксацина, пипразинамида. При этом курс послеоперационной непрерывной противотуберкулезной терапии имел продолжительность не менее 12 месяцев при отсутствии остающихся специфических изменений в оперированном и контрлатеральном легком и 18-24 месяцев при наличии специфических изменений в оставшихся отделах оперированного и/или контрлатерального легкого. В случае широкой лекарственной устойчивости режим противотуберкулезной терапии состоял, как правило, из 5 - 7 эффективных препаратов и предпочтительно включал моксифлоксацин, линезолид и, в ряде случаев, бедаквилин. Сроки непрерывной послеоперационной терапии в таком случае составляли не менее 24 месяцев.

При подборе противотуберкулезной терапии учитывался вес пациента (таблица 24), возраст (детско-подростковый и пожилой), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, заболевания ЖКТ, почек, печени, психические расстройства).

В группе пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью в послеоперационном периоде продолжали терапию 4 противотуберкулезными препаратами первого ряда по схеме HRZE (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол), общей продолжительностью не менее 6 месяцев

непрерывно (при радикальном характере операции – отсутствии специфических изменений в оперированном и/или контрлатеральном легком).

Таблица 24. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых пациентов

| Препарат                       | Суточная доза препарата (в миллиграммах)<br>в зависимости от веса пациента (в килограммах) |                |              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
|                                | 33-50 кг                                                                                   | 51-70 кг       | более 70 кг  |
| Изониазид                      | 300мг                                                                                      | 300-600 мг     | 600мг        |
| Рифампицин                     | 450 мг                                                                                     | 450-600 мг     | 600 мг       |
| Пиразинамид                    | 1000-1 500 мг                                                                              | 1 500-2000 мг  | 2 000 мг     |
| Этамбутол                      | 800-1 200 мг                                                                               | 1 200-1 600 мг | 1 600 мг     |
| Канамицин                      | 500-750 мг                                                                                 | 1 000 мг       | 1 000 мг     |
| Амикацин                       | 500-750 мг                                                                                 | 1 000 мг       | 1 000 мг     |
| Левифлоксацин                  | 500-750 мг                                                                                 | 750 мг         | 1 000 мг     |
| Моксифлоксацин                 | 400 мг                                                                                     | 400 мг         | 400 мг       |
| Спарфлоксацин                  | 200 мг                                                                                     | 200 мг         | 200 мг       |
| Протионамид,<br>этионамид      | 500 мг                                                                                     | 750 мг         | 750-1 000 мг |
| Капреомицин                    | 500-750 мг                                                                                 | 1 000 мг       | 1 000 мг     |
| Циклосерин                     | 500 мг                                                                                     | 500-750 мг     | 750-1 000 мг |
| Теризидон                      | 600 мг                                                                                     | 600-900 мг     | 900 мг       |
| Параминосалициловая<br>кислота | 8000 мг                                                                                    | 10000-12000мг  | 12000мг      |
| Бедаквилин                     | 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3<br>раза в неделю                        |                |              |
| Линезолид                      | 600 мг                                                                                     | 600 мг         | 600-1 200 мг |

При неосложненном течении послеоперационного периода больные через сутки после операции переводились в палату, а рентгеноконтроль за состоянием плевральной полости продолжался в течение 2-3 недель.

#### 4.2 Интраоперационные, послеоперационные осложнения и летальность

Всего при выполнении 2172(100%) хирургических вмешательств осложнения во время операции возникли в 106(4,9%) случаях, в послеоперационном периоде – в 137(6,3%) случаях, летальность наблюдалась

в 7(0,32%) случаях. Учитывая разнородный по радикальности характер операций, для объективизации данных, мы посчитали рациональным рассматривать осложнения и летальность в зависимости степени радикальности операции (радикальная, условно-радикальная и паллиативная) в группах с разной лекарственной устойчивостью. Эти данные представлены в таблице 25.

Таблица 25. Осложнения и летальность в зависимости от радикальности операций и степени лекарственной устойчивости

|                               | Радикальные операции(n=848) |               |                  |                  |               |                 | Условно-радикальные операции(n=1188) |               |                  |                  |               |                 | Паллиативные операции(n=136) |               |                  |                  |               |                 |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|------------------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|
|                               | ШЛУ<br>а.ч. %               | МЛУ<br>а.ч. % | ПолиЛУ<br>а.ч. % | МоноЛУ<br>а.ч. % | ЛУЧ<br>а.ч. % | ВСЕГО<br>а.ч. % | ШЛУ<br>а.ч. %                        | МЛУ<br>а.ч. % | ПолиЛУ<br>а.ч. % | МоноЛУ<br>а.ч. % | ЛУЧ<br>а.ч. % | ВСЕГО<br>а.ч. % | ШЛУ<br>а.ч. %                | МЛУ<br>а.ч. % | ПолиЛУ<br>а.ч. % | МоноЛУ<br>а.ч. % | ЛУЧ<br>а.ч. % | ВСЕГО<br>а.ч. % |
| Число оперированных больных   | 80                          | 241           | 53               | 64               | 175           | 613             | 193                                  | 228           | 47               | 32               | 75            | 575             | 38                           | 20            | 7                | 1                | 5             | 71              |
| Число выполненных операций    | 137                         | 346           | 70               | 81               | 214           | 848             | 471                                  | 447           | 84               | 58               | 128           | 1188            | 76                           | 39            | 14               | 2                | 5             | 136             |
| Интра-операционные осложнения | 6<br>4,4%                   | 10<br>2,9%    | 2<br>2,8%        | 2<br>2,5%        | 6<br>2,8%     | 26<br>3,1%      | 35<br>7,4%                           | 23<br>5,1%    | 4<br>4,8%        | 3<br>5,2%        | 5<br>3,9%     | 70<br>5,9%      | 5<br>6,6%                    | 5<br>12,8%    | -                | -                | -             | 10<br>7,4%      |
| После-операционные осложнения | 6<br>4,4%                   | 20<br>5,8%    | -                | 6<br>7,4%        | 8<br>3,7%     | 40<br>4,7%      | 45<br>9,6%                           | 18<br>4,0%    | 6<br>7,1%        | 1<br>1,7%        | 10<br>7,8%    | 80<br>6,7%      | 10<br>13,2%                  | 5<br>12,8%    | 2<br>14,3%       | -                | -             | 17<br>12,5%     |
| 30-дневная летальность        | -                           | -             | -                | -                | -             | -               | 1<br>0,2%                            | -             | -                | -                | -             | 1<br>0,08%      | 5<br>6,6%                    | -             | 1<br>7,1%        | -                | -             | 6<br>4,4%       |

При ШЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 6(4,4%), условно-радикальных – 35(7,4%), паллиативных

– 5(6,6%) случаев; частота послеоперационных осложнений – 6(4,4%), 45(9,6%) и 10(13,2%), соответственно; 30-дневная послеоперационная летальность при радикальных операциях не отмечена вообще, при условнорадикальных встречалась в 1(0,2%) случае, при паллиативных – в 5(6,6%) случаях. В группе МЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 10(2,9%), условнорадикальных – 23(5,1%), паллиативных – 5(12,8%) случаев; частота послеоперационных осложнений – 20(5,8%), 18(4,0%) и 5(12,8%) случаев, соответственно; 30-дневной послеоперационной летальности не отмечено.

При ПолиЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 2(2,8%), условнорадикальных – 4(4,8%), паллиативных – 0 случаев; частота послеоперационных осложнений – 0, 6(7,1%) и 2(14,3%) случаев, соответственно; 30-дневная послеоперационная летальность была отмечена только в случае паллиативных операций – 1 (7,1%).

В группе МоноЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 2(2,5%), условнорадикальных – 3(5,2%), паллиативных – 0 случаев; частота послеоперационных осложнений – 6(7,4%), 1(1,7%) и 0 случаев, соответственно; 30-дневной послеоперационной летальности не отмечено.

При сохраненной ЛЧ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 6(2,8%), условнорадикальных – 5(3,9%), паллиативных – 0 случаев; частота послеоперационных осложнений – 8(3,7%), 10(7,8%) и 0 случаев, соответственно; 30-дневной послеоперационной летальности не отмечено.

Анализируя вышеуказанные данные можно выявить закономерность увеличения частоты интра-, послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности при уменьшении радикальности операций. Так, в случае радикальных операций интраоперационные осложнения наблюдались в 3,0%, условно-радикальных – в 5,9%, паллиативных – в 7,4% случаев.

Послеоперационные осложнения при радикальных операциях составили 4,7%, при условнорадикальных – 6,7%, при паллиативных – 12,5% случаев. 30-дневная летальность в группе радикальных операций отсутствовала, в группе условнорадикальных составила 0,08% и в группе паллиативных вмешательств была наибольшей и составила 4,4%.

#### РЕЗЮМЕ:

Увеличение частоты интра- и послеоперационных осложнений, летальности при уменьшении степени радикальности операций является убедительным доказательством того, что хирургическое лечение должно применяться на ранних этапах лечения больных туберкулезом легких, когда возможно выполнение радикальных вмешательств с наименьшими рисками для больного даже при наличии широкой и множественной лекарственной устойчивости. Частота интраоперационных, послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности после радикальных операций достоверно отличалась от таковых при условнорадикальных операциях – 3,1% против 5,9%, 4,7% против 6,7% и 0 против 0,08%. Еще более значимыми были отличия с группой паллиативных операций, в которой эти показатели составили 7,4%, 12,5% и 4,4% соответственно.

Применение паллиативной хирургии после длительных курсов и неудач в химиотерапии, когда функциональные резервы организма, вследствие распространенности процесса и развития осложнений, уже практически исчерпаны, дает наибольший процент осложнений и летальности, что часто дискредитирует хирургический метод лечения в глазах пациентов и врачей - фтизиатров.

## **ГлаваV**

### **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И РАДИКАЛЬНОСТИ ВЫПОЛНЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ**

Эффективность хирургического лечения больных мы оценивали при выписке из клиники по результатам комплексного обследования, включающего данные клинико-лабораторного и рентгенологического исследований. Кроме того, всем больным было рекомендовано контрольное обследование в нашем учреждении через 6 и 12 месяцев после операции и далее перед проведением противорецидивных курсов два раза в год весной и осенью, а после перевода в III группу диспансерного учета с клиническим выздоровлением 1 раз в год.

У лиц, уклонившихся от рекомендованного в нашей клинике наблюдения отдаленные результаты изучены методом анкетирования или запросов в лечебные учреждения по месту жительства.

Длительность пребывания пациентов в хирургическом отделении при неосложненном течении послеоперационного периода составила, в среднем, 14,7 дней, с последующим переводом в терапевтическое отделение нашей клиники, где пациент продолжал основной курс химиотерапии. При осложненном течении или необходимости многоэтапного и двустороннего хирургического лечения длительность нахождения в хирургическом отделении или в хирургическом отделении с периодическими (между операциями) переводами в терапевтическое отделение могла достигать 6 и даже 12 месяцев.

Непосредственная клиническая эффективность выполненных операций была оценена к моменту выписки не из хирургического отделения, а вообще из нашего стационара по двум основным признакам (на основании приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.): отсутствие полостей распада и

отсутствие бактериовыделения. Непосредственные результаты хирургического лечения представлены в таблице 26, рис.64.

Таблица 26. Непосредственные результаты хирургического лечения в зависимости от степени радикальности операций

|                                                   | <b>Радикальные</b>                       | <b>Условно –<br/>радикальные</b>          | <b>Паллиативные</b>                   |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Число больных</b>                              | 613                                      | 575                                       | 71                                    |
| <b>Число операций</b>                             | 848                                      | 1188                                      | 136                                   |
| <b>Интраоперационные осложнения</b>               | 26 (3,1%)                                | 70 (5,9%)                                 | 10 (7,4%)                             |
| <b>Послеоперационные осложнения</b>               | 40 (4,7%)                                | 80 (6,7%)                                 | 17 (12,5%)                            |
| <b>30 -дневная летальность</b>                    | -                                        | 1 (0,08%)                                 | 6 (4,4%)                              |
| <b>Эффективность на момент выписки (CV-, BK-)</b> | у 613 из 613<br>больных<br><b>(100%)</b> | у 559 из 575<br>больных<br><b>(97,2%)</b> | у 1 из 71<br>больных<br><b>(1,4%)</b> |

Частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях - 3,1%, была достоверно ниже, чем при условно-радикальных - 5,9% ( $p<0,001$ ) и паллиативных – 7,4% ( $p=0,002$ ). Частота осложнений при условно-радикальных и паллиативных операциях достоверно не различалась ( $p=0,38$ ).

Частота послеоперационных осложнений при радикальных операциях – 4,7%, была достоверно ниже, чем при условно-радикальных – 6,7% ( $p<0,001$ ) и паллиативных- 12,5% ( $p<0,001$ ). Частота осложнений при условно-радикальных операциях - достоверно ниже, чем при паллиативных операциях,  $p=0,024$ .

Летальность при радикальных (0%) и условно-радикальных (0,08%) операциях достоверно не различалась ( $p=0,484$ ). При паллиативных

операциях летальность (4,4%) была достоверно выше (для обоих сравнений -  $p < 0,001$ ).

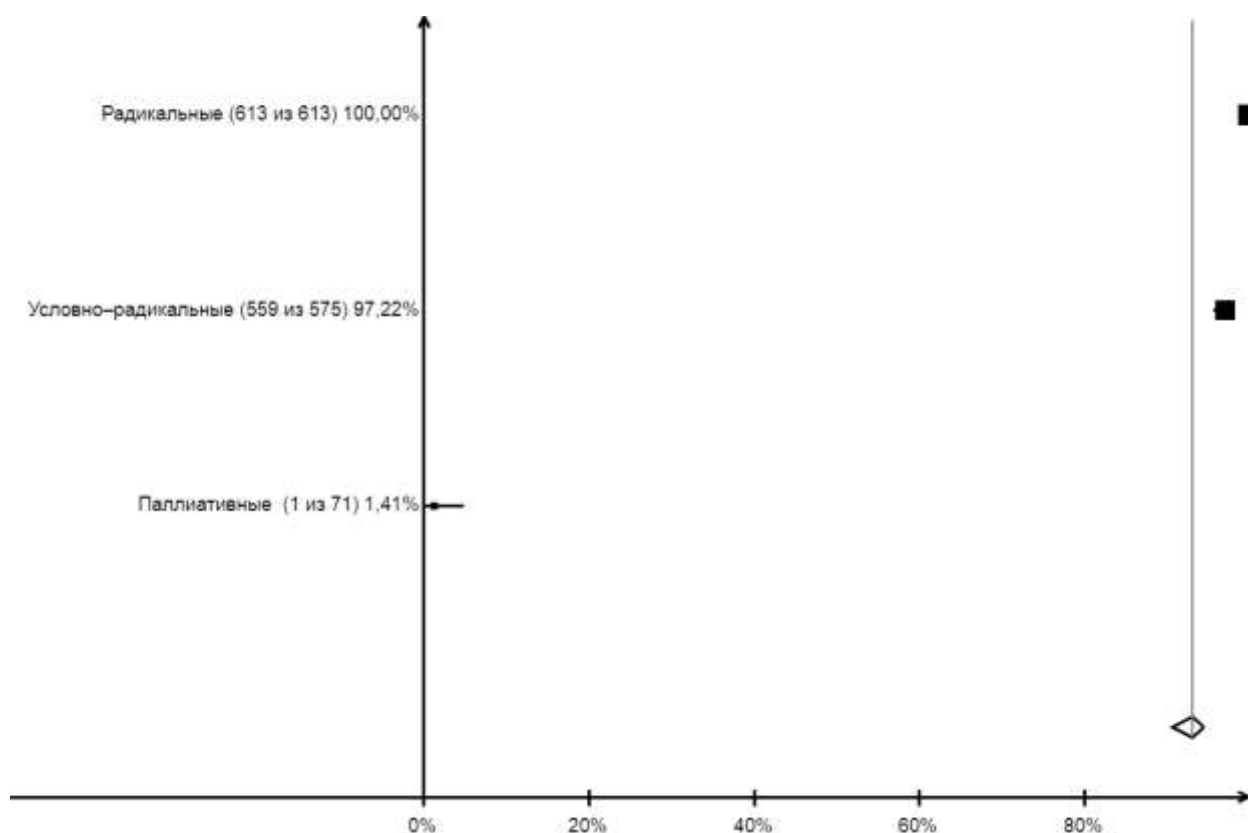


Рисунок 64. Эффективность на момент выписки

Как видно из таблицы 26 и рисунка 64, полный клинический эффект на стационарном этапе лечения (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей) составил 100% во всех случаях радикальных операций (при летальности 0%), в 97,2% случаев условно радикальных операций и даже и 1,4% случаев при паллиативных операциях, когда надежды на излечение казалось бы не было совсем. Различия по эффективности лечения на момент выписки между всеми 3 подгруппами достоверны с  $p < 0,001$ . Уровень интра- и послеоперационных осложнений, как уже говорилось в предыдущей главе, возрастал при уменьшении степени радикальности операции.

Высокая непосредственная эффективность радикальных и условно-радикальных операций была сопоставима в группах с разной степенью лекарственной устойчивости, что наглядно представлено в таблице 27 и рис. 65,66,67, лишь незначительно снижаясь в группе оперированных с ШЛУ туберкулезом.

Таблица 27. Непосредственные результаты радикальных и условно-радикальных операций в зависимости от ЛУ возбудителя

|                                                   | <b>ШЛУ</b>     | <b>МЛУ</b>     | <b>ПолиЛУ</b> | <b>МоноЛУ</b> | <b>ЛЧ</b>      | <b>Всего</b>    |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| <b>Число больных</b>                              | 273            | 469            | 100           | 96            | 250            | 1188            |
| <b>Число операций</b>                             | 608            | 793            | 154           | 139           | 342            | 2036            |
| <b>Интраоперационные осложнения</b>               | 41             | 33             | 6             | 5             | 11             | 96<br>(4,7%)    |
| <b>Послеоперационные осложнения</b>               | 51             | 38             | 6             | 7             | 18             | 120<br>(5,9%)   |
| <b>30-дневная летальность</b>                     | 1<br>(0,16%)   | -              | -             | -             | -              | 1<br>(0,05%)    |
| <b>Эффективность на момент выписки (КВ-, БК-)</b> | 265<br>(97,1%) | 466<br>(99,4%) | 99<br>(99,0%) | 95<br>(99,0%) | 247<br>(98,8%) | 1172<br>(98,7%) |

Частота интраоперационных осложнений (рис. 65) при ШЛУ достоверно выше (с суммой всех других 4 подгрупп – с  $p < 0,001$ ). Для остальных 4 подгрупп различия недостоверны.

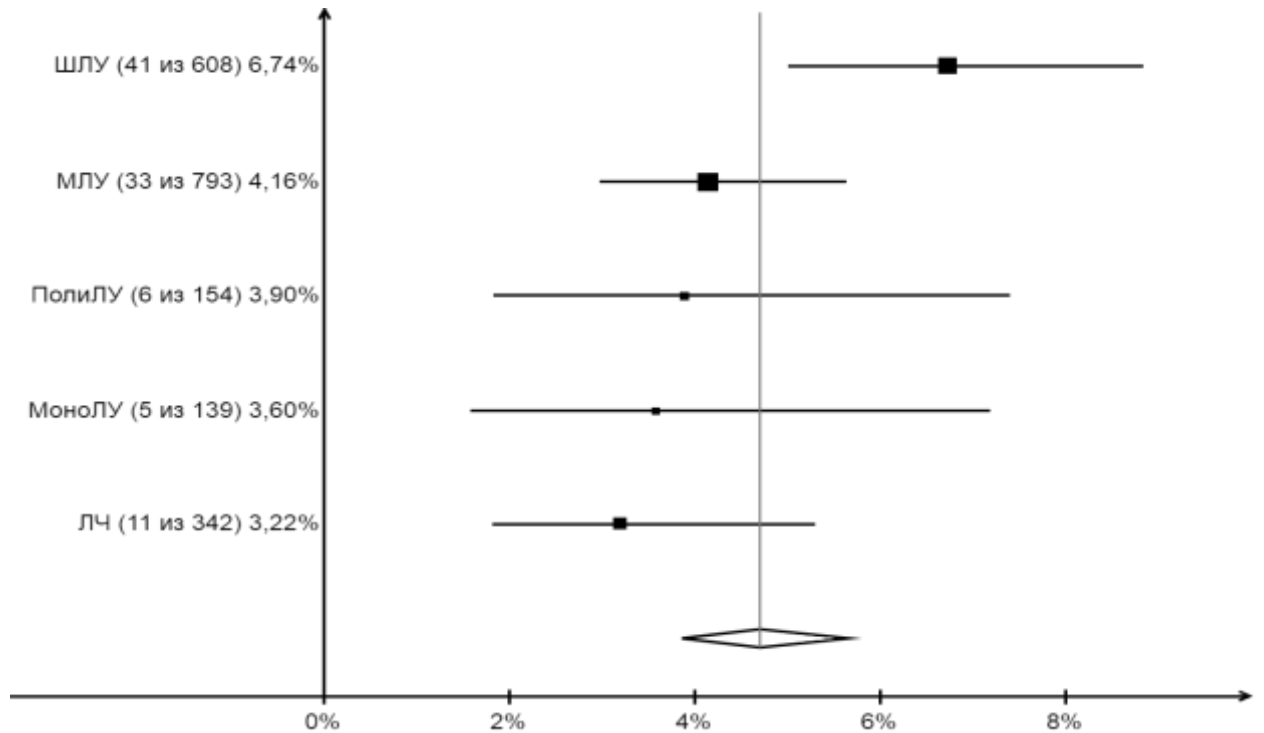


Рисунок 65. Частота интраоперационных осложнений

Частота послеоперационных осложнений (рис. 66) при ШЛУ достоверно выше (с суммой всех других 4 подгрупп – с  $p < 0,001$ ). Для остальных 4 подгрупп различия недостоверны.

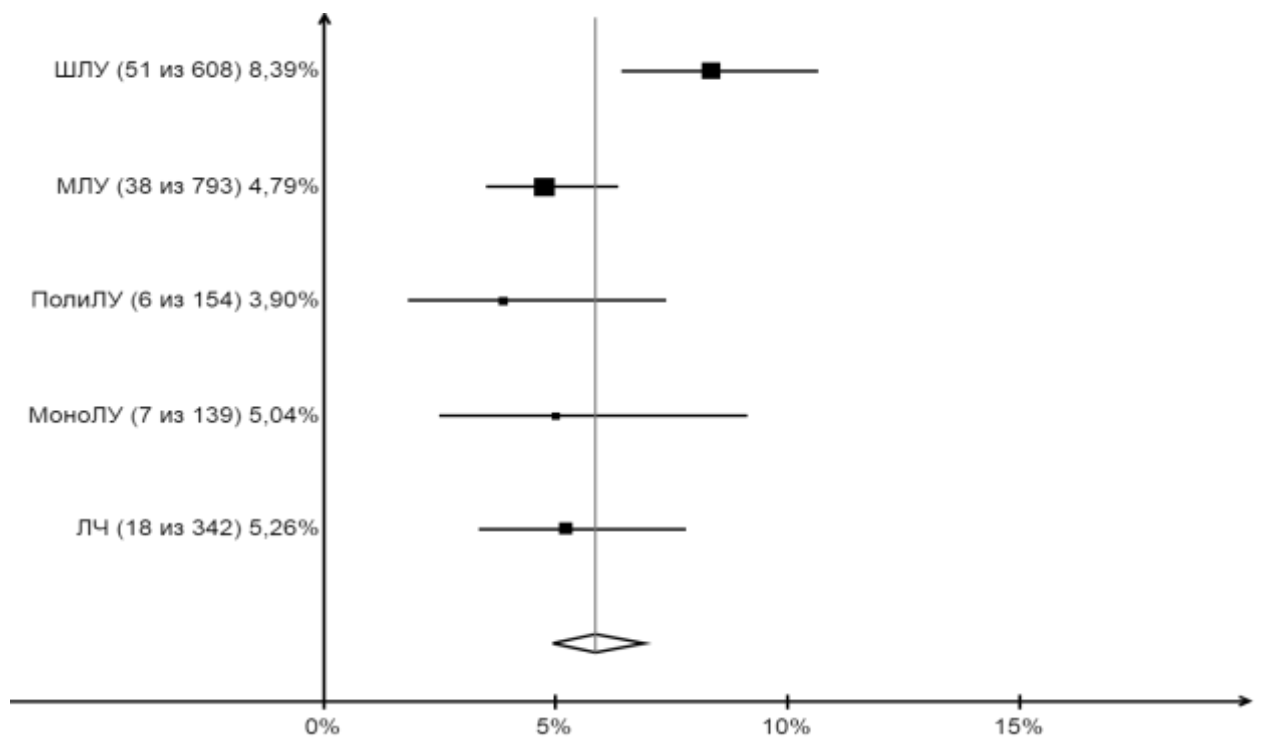


Рисунок 66. Частота послеоперационных осложнений

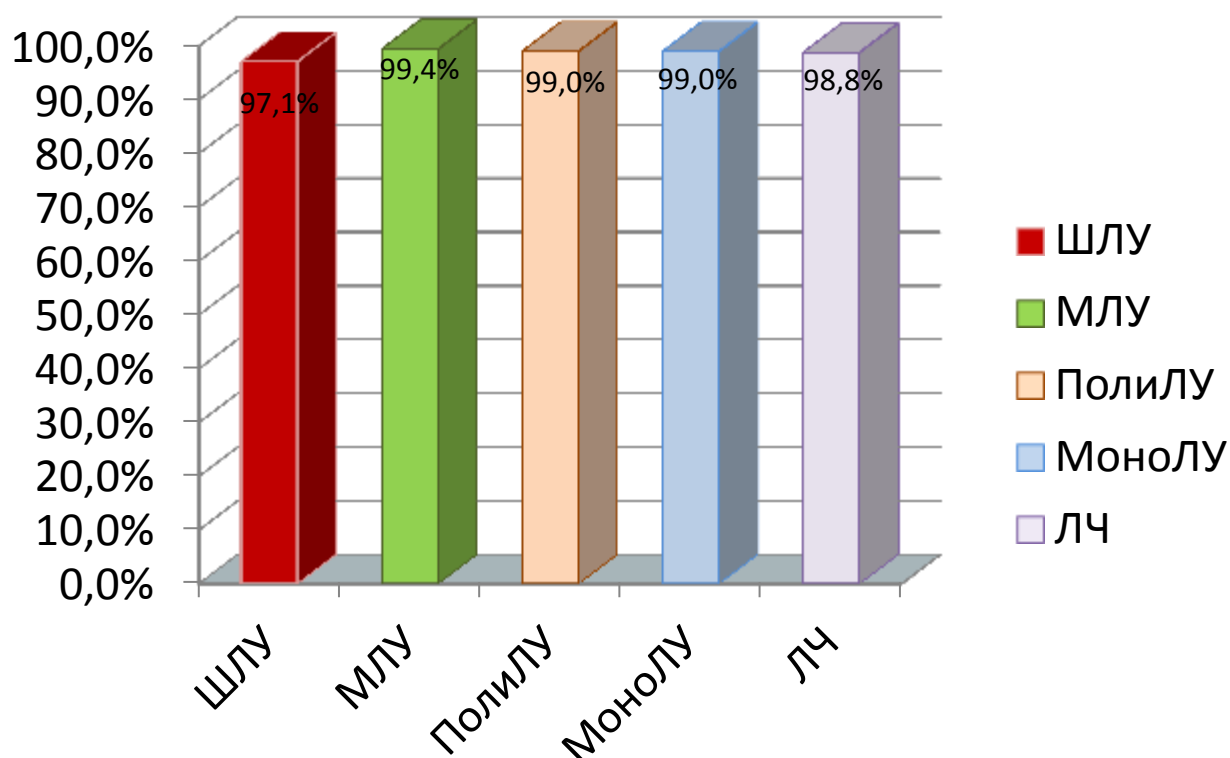


Рисунок 67. Эффективность на момент выписки из стационара оперированных радикально и условно-радикально

На рисунке 67 не заметна тенденция зависимости эффективности лечения от устойчивости возбудителя, за исключением группы ШЛУ. Непосредственная эффективность при применении радикальных и условнорадикальных операций на момент выписки по критериям отсутствия бактериовыделения и полостей распада (БК-КВ-) была выше 97% во всех группах с разной лекарственной устойчивостью и составила: при ШЛУ – 97,1%, при МЛУ-99,4%, при ПолиЛУ-99,0%, при МоноЛУ-99,0% и при ЛЧ – 98,8%, что существенно превышало эффективность лечения деструктивного туберкулеза с бактериовыделением при консервативном лечении по данным ВОЗ в мире и в РФ.

Особенно велика была разница в группах оперированных при ШЛУ и МЛУ (Рис 68).

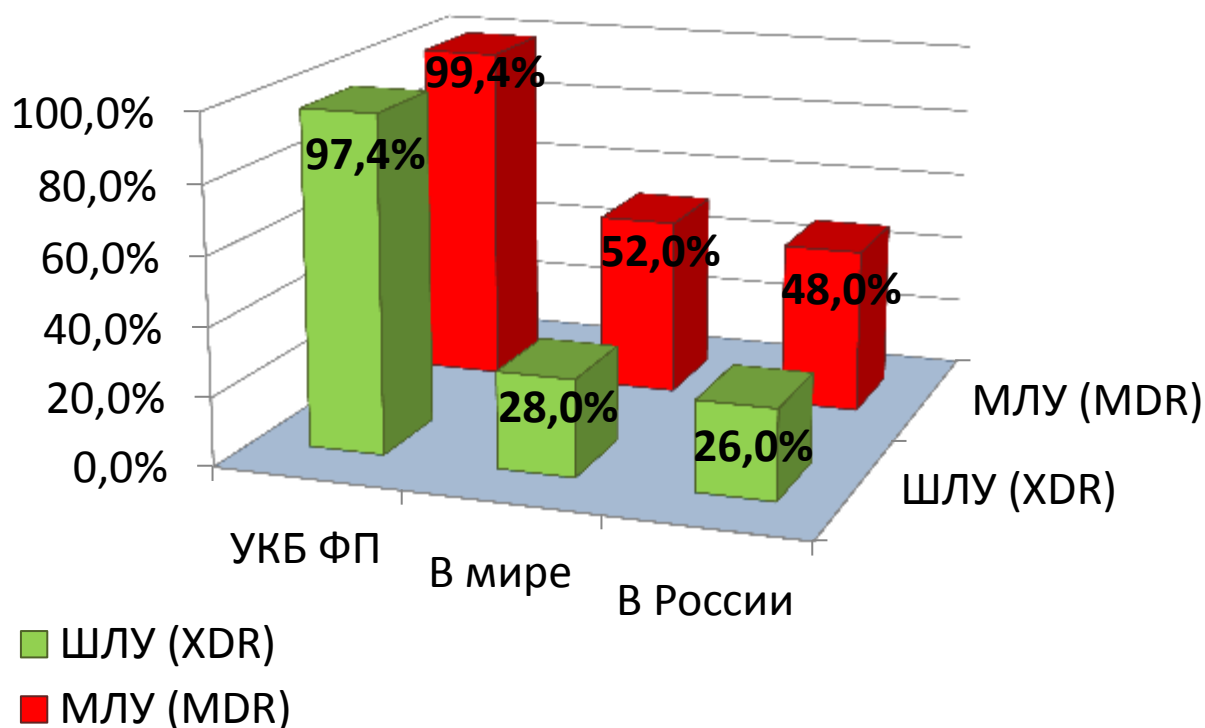


Рисунок 68. Непосредственная эффективность радикально и условнорадикально оперированных больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом в УКБ ФП 1 МГМУ в сравнении с результатами лечения в мире и РФ когорты 2013 года

Так, непосредственная эффективность лечения в группе оперированных с МЛУ вдвое превысила среднюю эффективность лечения этой группы больных в Мире и РФ по данным когорты 2013г. и втрое превысила эффективность лечения в Мире и РФ у оперированных по поводу ШЛУ.

Отдаленные результаты были оценены фактическим методом через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после операции. Прослеженность через 1 год после радикального и условно - радикального лечения была - 91,2%, паллиативного - 87,3%; через 5 лет 88,4% - 72,7% соответственно (таблица № 28).

Эффективность (отсутствие полостей распада в легких, обострений туберкулеза и бактериовыделения) в группах радикально и условно-радикально оперированных сохранилась через 1 год – у 99,9%, через 2 года – у 99,1%, через 3 года – у 98,5%, через 4 года – у 98,3%, и через 5 лет – у 96,9% прослеженных пациентов (таблица № 28, рис. 69,70,71,72,73). Выживаемость была оценена фактическим методом через 1,2,3,4 и 5 лет и после радикальных и после условно-радикальных операций и составила 99,8%; 99,2%; 98,3%; 97,7%; и 95,9% соответственно (таблица № 29, рис. 74,75).

Несмотря на негативные ожидания в группе паллиативно оперированных у части больных была достигнута эффективность, через 1 год – 44,2%; через 2 года – 43,5%; через 3 года – 40%; через 4 года – 37,9%; через 5 лет – 25%. Выживаемость составила через 1 год – 90,4%; через 2 года – 80,4%; через 3 года – 60%; через 4 года – 44,8%; через 5 лет – 37,5%.

Эффективность и выживаемость у больных, оперированных радикально и условно-радикально при моно- и полирезистентности не отличались от результатов группы больных с сохраненной чувствительностью (ЛЧ), и составила 100% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. При МЛУ эффективность в эти сроки составила 100%; 99,1%; 98,9%; 98,9%; 97,3%, а выживаемость 99,8%; 99,1%; 98,9%; 98,9%; 97,5%, соответственно.

Хуже была эффективность хирургического лечения ШЛУ туберкулеза и составила через 1, 2, 3, 4 и 5 лет: 99,6%; 97,7%; 95,7%; 94,6%; 90,9%; выживаемость в эти сроки составила: 99,6%; 98,1%; 95,7%; 93,1%; 89,8%, соответственно, причем 4 и 5 летняя выживаемость оказалась при ШЛУ чуть ниже вышеуказанной эффективности за счет смерти не от туберкулеза нескольких больных на 4 и 5 годах жизни, снятых до этого с учета с выздоровлением от туберкулеза.

Хотелось бы отметить немаловажный факт: на момент операции никто из пациентов не был трудоспособен, признаки стойкой утраты

трудоспособности имели 79,8% радикально, 92,9% условно-радикально и 98,4% паллиативно оперированных больных (таблица №30, Рис. 76,77,78).

Таблица 28. Отдалённые результаты хирургического лечения больных туберкулезом в зависимости от степени ЛУ и радикальности операций

| Критерии оценки |                                    | Радикальные и условнорадикальные |                       |                     |                     |                       |                         | Паллиативные        |                     |                  |                  |                  |                     |
|-----------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
|                 |                                    | XDR                              | МЛУ                   | Поли ЛУ             | Моно                | ЛУ нет                | Всего                   | XDR                 | МЛУ                 | Поли ЛУ          | Моно             | ЛУ нет           | Всего               |
| Через 1 год     | Прослеженность                     | 255 из 273<br>(93,4%)            | 418 из 469<br>(89,1%) | 92 из 100<br>(92%)  | 90 из 95<br>(94,7%) | 228 из 250<br>(91,2%) | 1083 из 1187<br>(91,2%) | 26 из 32<br>(81,3%) | 14 из 20<br>(70%)   | 6 из 6<br>(100%) | 1 из 1<br>(100%) | 5 из 5<br>(100%) | 52 из 64<br>(81,3%) |
|                 | Эффективность                      | 254 (99,6%)                      | 418 (100%)            | 92 (100%)           | 90 (100%)           | 228 (100%)            | 1082 (99,9%)            | 9 (34,6%)           | 6 (42,9%)           | 3 (50%)          | 1<br>(100%)      | 4 (80%)          | 23<br>(44,2%)       |
|                 | Смерть от tbc                      | -                                | -                     | -                   | -                   | -                     | -                       | 1 (3,8%)            | 3 (21,4%)           | -                | -                | -                | 4 (7,7%)            |
|                 | Смерть от др. причин               | 1 (0,4%)                         | 1 (0,2%)              | -                   | -                   | -                     | 2 (0,18%)               | 1 (3,8%)            | -                   | -                | -                | -                | 1 (1,9%)            |
|                 | Трудоспособность до/после операции | 12/135                           | 62/301                | 22/68               | 16/76               | 53/180                | 165/760                 | -/1                 | 1/3                 | -/-              | -/1              | -/-              | 1/5                 |
| Через 2 года    | Прослеженность                     | 216 из 234<br>(92,3%)            | 337 из 391<br>(86,2%) | 75 из 83<br>(90,4%) | 68 из 75<br>(90,7%) | 179 из 200<br>(89,5%) | 875 из 983<br>(89,0%)   | 24 из 29<br>(82,8%) | 11 из 13<br>(84,6%) | 6 из 6 (100%)    | -                | 5 из 5<br>(100%) | 46 из 53<br>(86,8%) |
|                 | Эффективность                      | 211 (97,7%)                      | 334<br>(99,1%)        | 75 (100%)           | 68 (100%)           | 179 (100%)            | 867 (99,1%)             | 8 (33,3%)           | 5 (45,5%)           | 3 (50%)          |                  | 4 (80%)          | 20<br>(43,5%)       |
|                 | Смерть от tbc                      | 1 (0,5%)                         | -                     | -                   | -                   | -                     | 1 (0,1%)                | 4 (16,7%)           | 2 (18,2%)           | -                |                  | -                | 6 (13,0%)           |
|                 | Смерть не от tbc                   | 3 (1,4%)                         | 3 (0,9%)              | -                   | -                   | -                     | 6 (0,69%)               | 1 (4,2%)            | 1 (9,1%)            | -                |                  | 1 (20%)          | 3 (6,5%)            |
|                 | Трудоспособность до/после операции | 11/136                           | 43/268                | 17/59               | 12/60               | 37/150                | 120/673                 | -/1                 | 1/3                 | -/1              |                  | -/1              | 1/6                 |
| Через 3 года    | Прослеженность                     | 186 из 202<br>(92,1%)            | 276 из 326<br>(84,7%) | 71 из 77<br>(92,2%) | 52 из 57<br>(91,2%) | 136 из 154<br>(88,3%) | 721 из 816<br>(88,4%)   | 22 из 27<br>(81,5%) | 9 из 15<br>(60%)    | 4 из 5<br>(80%)  | -                | 5 из 5<br>(100%) | 40 из 52<br>(76,9%) |
|                 | Эффективность                      | 178 (95,7%)                      | 273<br>(98,9%)        | 71 (100%)           | 52 (100%)           | 136 (100%)            | 710 (98,5)              | 7 (31,2%)           | 4<br>(44,4%)        | 2 (50%)          |                  | 3 (60%)          | 16 (40%)            |
|                 | Смерть от tbc                      | 2 (1,1%)                         | -                     | -                   | -                   | -                     | 2 (0,28%)               | 8 (36,4%)           | 3 (33,3%)           | 1 (25%)          |                  | -                | 12 (30%)            |
|                 | Смерть не от tbc                   | 6 (3,2%)                         | 3 (1,1%)              | 1 (1,3%)            | -                   | -                     | 10 (1,39%)              | 1 (4,5%)            | 1 (11,1%)           | -                |                  | 2 (40%)          | 4 (10%)             |
|                 | Трудоспособность до/после операции | 7/134                            | 39/231                | 16/59               | 9/46                | 30/114                | 101/584                 | -/1                 | 1/3                 | -/1              |                  | -/1              | 1/6                 |
| Через 4 года    | Прослеженность                     | 130 из 140<br>(92,9%)            | 186 из 229<br>(81,2%) | 60 из 65<br>(92,3%) | 39 из 42<br>(92,9%) | 110 из 125<br>(88%)   | 525 из 601<br>(87,4%)   | 14 из 18<br>(77,8%) | 8 из 11<br>(72,7%)  | 3 из 3 (100%)    | -                | 4 из 4<br>(100%) | 29 из 36<br>(80,6%) |
|                 | Эффективность                      | 123 (94,6%)                      | 184<br>(98,9%)        | 60 (100%)           | 39 (100%)           | 110 (100%)            | 516 (98,3%)             | 5 (35,7%)           | 4 (50%)             | 1 (33,3%)        |                  | 1 (25%)          | 11<br>(37,9%)       |
|                 | Смерть от tbc                      | 4 (3,1%)                         | 1 (0,5%)              | -                   | -                   | -                     | 5 (0,95%)               | 7 (50%)             | 3 (37,5%)           | 1 (33,3%)        |                  | -                | 11<br>(37,9%)       |
|                 | Смерть не от tbc                   | 5 (3,8%)                         | 1 (0,5%)              | 1 (1,7%)            | -                   | -                     | 7 (1,33%)               | 1 (7,1%)            | 1 (12,5%)           | 1 (33,3%)        |                  | 2 (50%)          | 5 (17,2%)           |
|                 | Трудоспособность до/после операции | 3/95                             | 18/162                | 14/50               | 8/37                | 26/96                 | 69/440                  | -/1                 | 1/3                 | -/-              |                  | -/1              | 1/5                 |
| Через 5 лет     | Прослеженность                     | 88 из 99 (88,9%)                 | 118 из 141<br>(83,7%) | 35 из 37<br>(94,6%) | 24 из 24<br>(100%)  | 54 из 60 (90%)        | 319 из 361<br>(88,4%)   | 9 из 12<br>(75%)    | 4 из 7<br>(57,1%)   | 2 из 2 (100%)    | -                | 1 из 1<br>(100%) | 16 из 22<br>(72,7%) |
|                 | Эффективность                      | 80 (90,9%)                       | 116(98,3%)            | 35 (100%)           | 24 (100%)           | 54 (100%)             | 309 (96,9%)             | 3 (33,3%)           | 1 (25%)             | -                |                  | -                | 4 (25%)             |
|                 | Смерть от tbc                      | 5 (5,7%)                         | 1 (0,8%)              | -                   | -                   | -                     | 6 (1,88%)               | 4 (44,4%)           | 2 (50%)             | 1 (50%)          |                  | -                | 7 (43,8%)           |
|                 | Смерть не от tbc                   | 4 (4,5%)                         | 2 (1,7%)              | 1 (2,9%)            | -                   | -                     | 7 (2,19%)               | -                   | 1 (25%)             | 1 (50%)          |                  | 1 (100%)         | 3 (18,8%)           |
|                 | Трудоспособность до/после операции | 4/63                             | 17/99                 | 11/30               | 7/24                | 11/51                 | 50/267                  | -/-                 | -                   | -/-              |                  |                  | -/-                 |

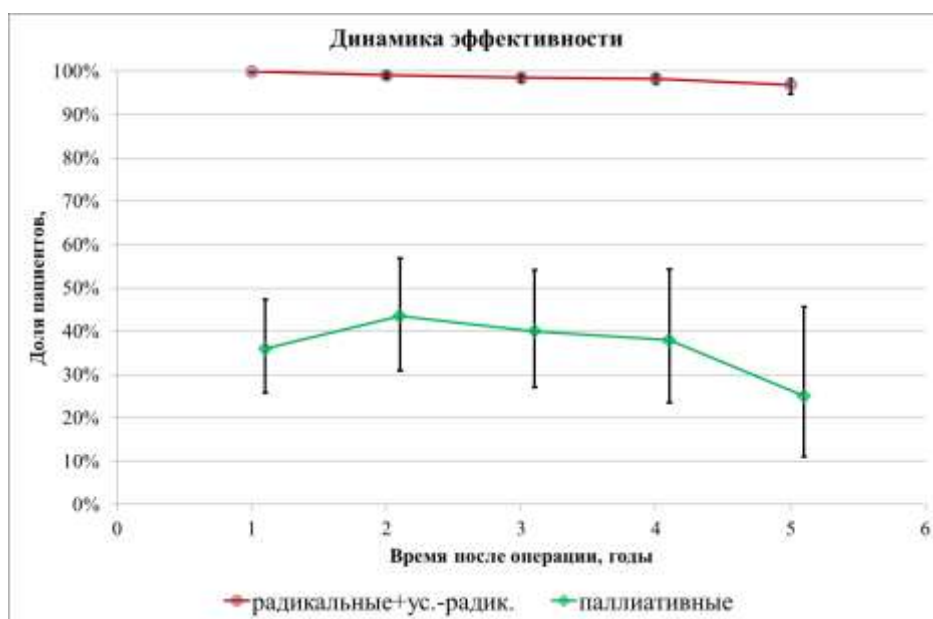


Рисунок 69. Динамика эффективности после радикальных+условно-радикальных и паллиативных операций

Из выше приведенного рисунка 69 следует, что динамики к снижению эффективности после радикальных и условно-радикальных операций практически нет. При паллиативных операциях эффективность высокодостоверно ниже

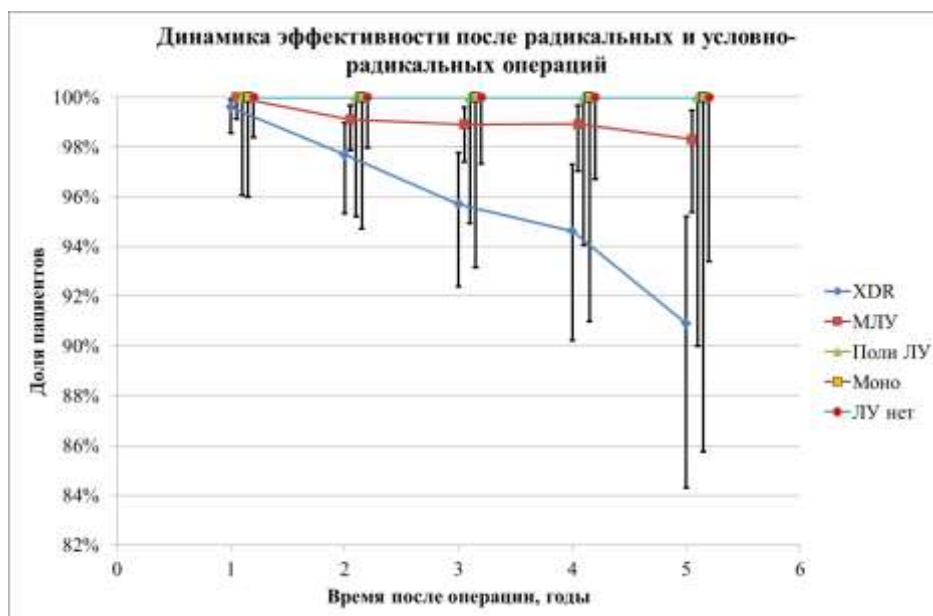


Рисунок 70. Динамика эффективности после радикальных+условно-радикальных в зависимости от устойчивости возбудителя

Рисунок 70 демонстрирует, что отрицательная динамика есть только в группах ШЛУ и МЛУ.

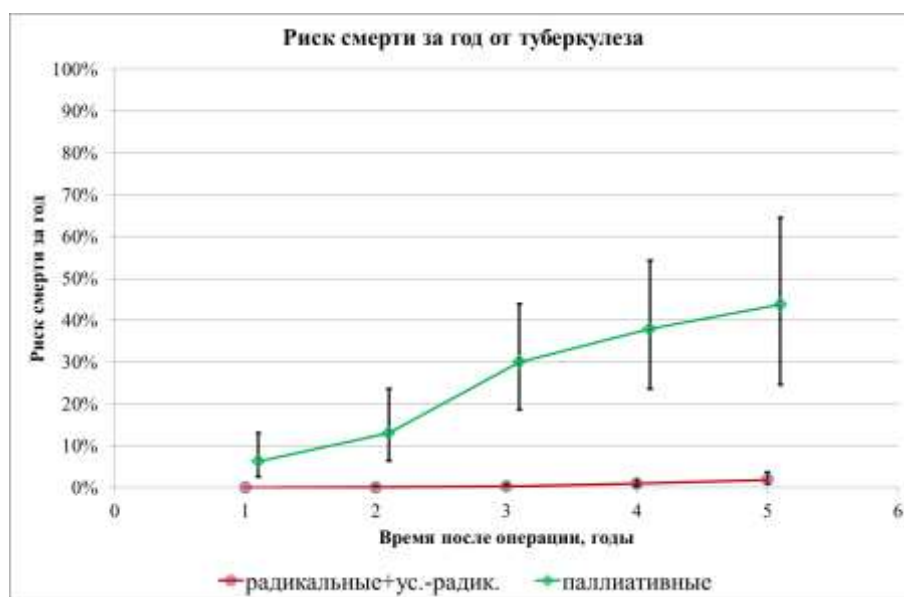


Рис. 71. Риск смерти от ТБ после радикальных+условно-радикальных и паллиативных операций

Рисунок 71 показывает, что риск смерти за год увеличивается по мере увеличения промежутка времени после операции, при этом для радикальных+условно-радикальных операций летальность низкая, для паллиативных – высокая (вероятность умереть за 5 лет после операции от туберкулеза в этой группе – около  $\frac{3}{4}$ ).

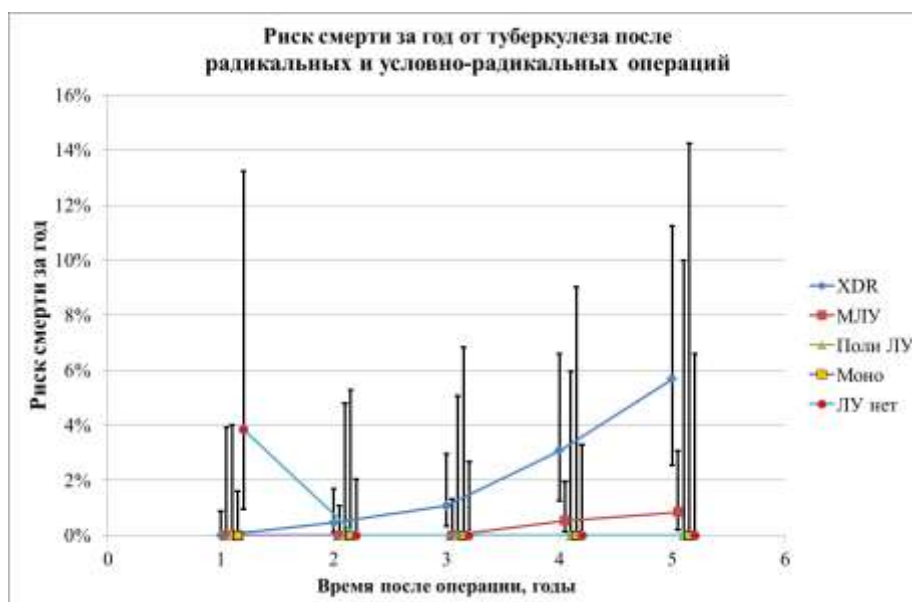


Рисунок 72. Риск смерти за год от ТБ после радикальных+условно-радикальных операций в зависимости от устойчивости возбудителя

Рисунок 72 демонстрирует, что для широкой устойчивости и множественной устойчивости риск нарастает, для остальных практически остается на нуле. Для широкой устойчивости специфическая выживаемость – около 90%, для множественной лекарственной устойчивости – немного ниже 99%.

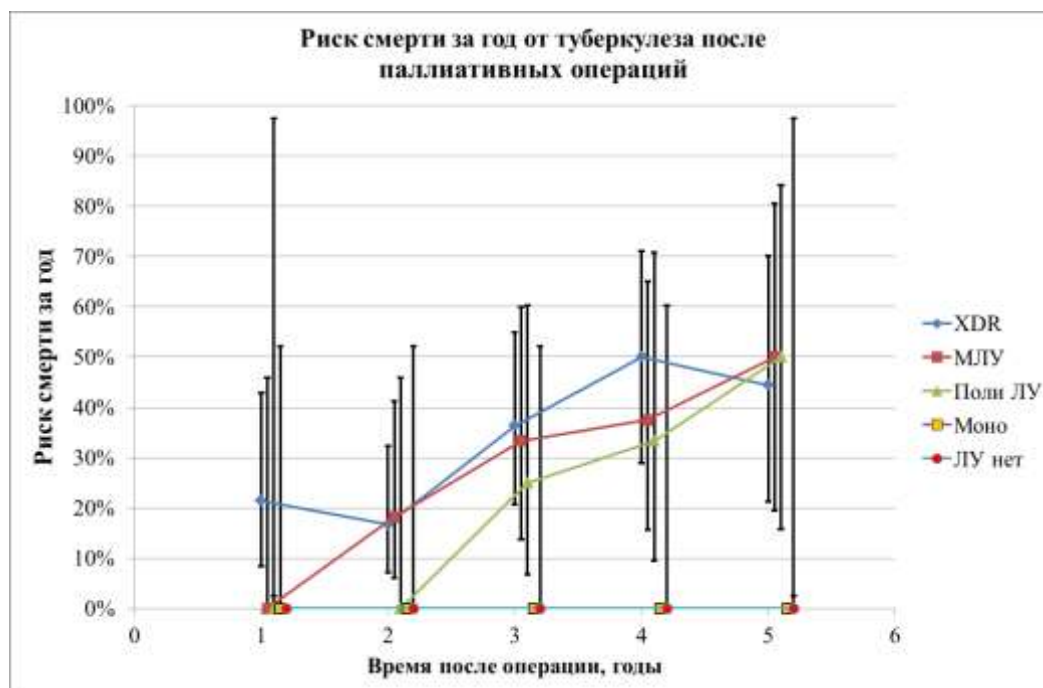


Рисунок 73. Риск смерти за год от ТБ после паллиативных операций в зависимости от устойчивости возбудителя

Наращение риска смерти после паллиативных операций прослеживается для всех вариантов, возможно, что различия недостоверны из-за небольших размеров групп.

Таблица 29. Выживаемость больных, оперированных по поводу туберкулеза, в зависимости от степени ЛУ и радикальности операций

|                 | Радикальные и условнорадикальные |                        |                      |                     |                       |                                 | Паллиативные         |                        |                 |                |                 |                             |
|-----------------|----------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|
|                 | XDR                              | МЛУ                    | Поли<br>ЛУ           | Моно                | ЛУ нет                | Всего                           | XDR                  | МЛУ                    | Поли<br>ЛУ      | Моно           | ЛУ нет          | Всего                       |
| Более<br>1 года | 254 из<br>255<br>99,6%           | 417 из<br>418<br>99,8% | 92 из<br>92<br>100%  | 90 из<br>90<br>100% | 228 из<br>228<br>100% | 1081 из<br>1083<br><b>99,8%</b> | 24 из<br>26<br>92,3% | 11 из<br>14<br>78,6%   | 6 из 6<br>100%  | 1 из 1<br>100% | 5 из 5<br>100%  | 47 из<br>52<br><b>90,4%</b> |
| Более<br>2 лет  | 212 из<br>216<br>98,1%           | 334 из<br>337<br>99,1% | 75 из<br>75<br>100%  | 68 из<br>68<br>100% | 179 из<br>179<br>100% | 868 из<br>875<br><b>99,2%</b>   | 19 из<br>24<br>79,2% | 8 из 11<br>72,7%       | 6 из 6<br>100%  | -              | 4 из 5<br>80%   | 37 из<br>46<br><b>80,4%</b> |
| Более<br>3 лет  | 178 из<br>186<br>95,7%           | 273 из<br>276<br>98,9% | 70 из<br>71<br>98,6% | 52 из<br>52<br>100% | 136 из<br>136<br>100% | 709 из<br>721<br><b>98,3%</b>   | 13 из<br>22<br>59,1% | 5 из 9<br>55,6%        | 3 из 4<br>75,0% | -              | 3 из 5<br>60,0% | 24 из<br>40<br><b>60,0%</b> |
| Более<br>4 лет  | 121 из<br>130<br>93,1%           | 184 из<br>186<br>98,9% | 59 из<br>60<br>98,3% | 39 из<br>39<br>100% | 110 из<br>110<br>100% | 513 из<br>525<br><b>97,7%</b>   | 6 из 14<br>42,9%     | 4 из 8<br>50,0%        | 1 из 3<br>33,3% | -              | 2 из 4<br>50,0% | 13 из<br>29<br><b>44,8%</b> |
| Более<br>5 лет  | 79 из<br>88<br>89,8%             | 115 из<br>118<br>97,5% | 34 из<br>35<br>97,1% | 24 из<br>24<br>100% | 54 из<br>54<br>100%   | 306 из<br>319<br><b>95,9%</b>   | 5 из 9<br>55,6%      | 1 из 4<br><b>25,0%</b> | - из 2          | -              | - из 1          | 6 из 16<br><b>37,5%</b>     |

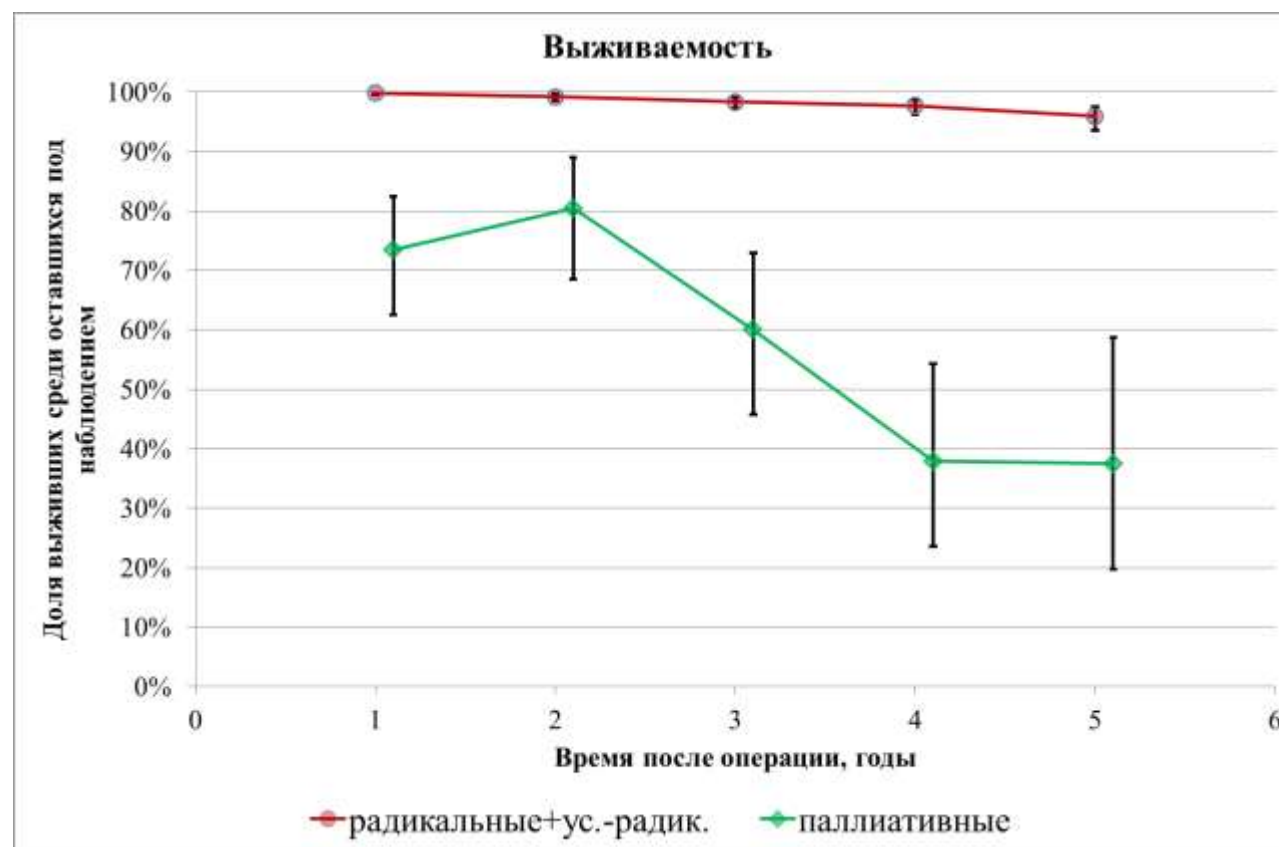


Рисунок 74. Доля выживших среди оставшихся под наблюдением

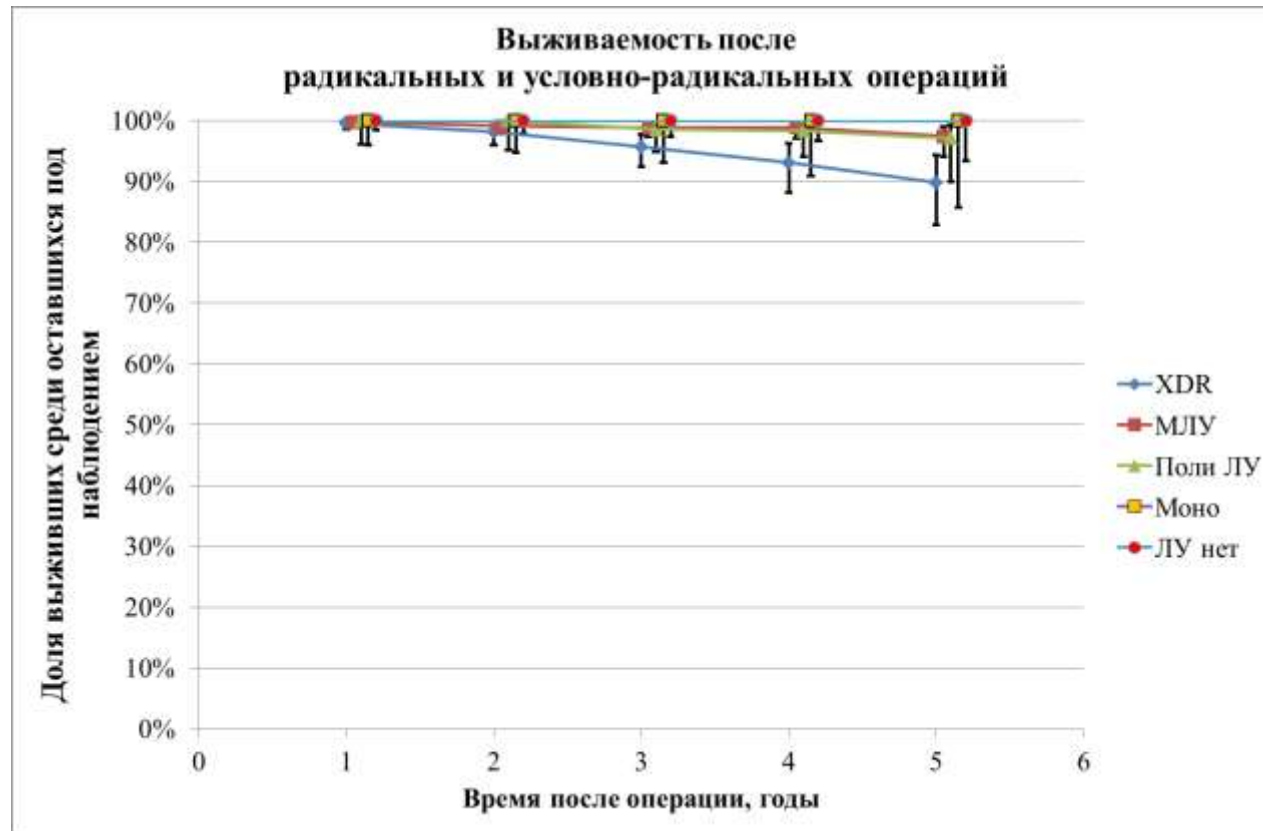


Рисунок 75. Доля выживших среди оставшихся под наблюдением после радикальных и условно-радикальных операций в зависимости от устойчивости возбудителя

Таблица 30. Трудоспособность пациентов до и в различные сроки после хирургического лечения в зависимости от степени лекарственной устойчивости и радикальности операции

| Трудоспособность |                    | радикальные |     |      |      |     |                | условнорадикальные |     |      |      |    |                | Паллиативные |     |      |      |    |              |
|------------------|--------------------|-------------|-----|------|------|-----|----------------|--------------------|-----|------|------|----|----------------|--------------|-----|------|------|----|--------------|
|                  |                    | ШЛУ         | МЛУ | Поли | Моно | ЛЧ  | Всего          | ШЛУ                | МЛУ | Поли | Моно | ЛЧ | Всего          | ШЛУ          | МЛУ | Поли | Моно | ЛЧ | Всего        |
| До операции      | Прослежено больных | 80          | 241 | 53   | 64   | 175 | 613            | 193                | 228 | 47   | 31   | 75 | 574            | 32           | 20  | 6    | 1    | 5  | 64           |
|                  | Из них работали    | 8           | 47  | 18   | 11   | 40  | 124<br>(20,2%) | 4                  | 15  | 4    | 5    | 13 | 41<br>(7,1%)   | -            | 1   | -    | -    | -  | 1<br>(1,6%)  |
| Через 1 год      | Прослежено больных | 72          | 219 | 50   | 62   | 162 | 565            | 183                | 199 | 42   | 28   | 66 | 518            | 26           | 14  | 6    | 1    | 5  | 52           |
|                  | Из них работали    | 51          | 180 | 41   | 53   | 132 | 457<br>(80,9%) | 84                 | 121 | 27   | 23   | 48 | 303<br>(58,5%) | 1            | 3   | -    | 1    | -  | 5<br>(9,6%)  |
| Через 2 года     | Прослежено больных | 60          | 167 | 40   | 43   | 128 | 438            | 156                | 170 | 35   | 25   | 51 | 437            | 24           | 11  | 6    | -    | 5  | 46           |
|                  | Из них работали    | 49          | 145 | 36   | 39   | 109 | 378<br>(86,3)  | 87                 | 123 | 23   | 21   | 41 | 295<br>(67,5%) | 1            | 3   | 1    | -    | 1  | 6<br>(13%)   |
| Через 3 года     | Прослежено больных | 52          | 131 | 38   | 32   | 99  | 352            | 134                | 145 | 33   | 20   | 37 | 369            | 22           | 9   | 4    | -    | 5  | 40           |
|                  | Из них работали    | 47          | 117 | 34   | 30   | 84  | 312<br>(88,6%) | 87                 | 114 | 25   | 16   | 30 | 272<br>(73,7%) | 1            | 3   | 1    | -    | 1  | 6<br>(15%)   |
| Через 4 года     | Прослежено больных | 29          | 92  | 34   | 26   | 85  | 266            | 101                | 94  | 26   | 13   | 25 | 259            | 14           | 8   | 3    | -    | 4  | 29           |
|                  | Из них работали    | 26          | 87  | 31   | 26   | 75  | 245<br>(92,1%) | 69                 | 75  | 19   | 11   | 21 | 195<br>(75,3%) | 1            | 3   | -    | -    | 1  | 5<br>(17,2%) |
| Через 5 лет      | Прослежено больных | 19          | 53  | 16   | 19   | 44  | 151            | 69                 | 65  | 19   | 5    | 10 | 168            | 9            | 4   | 2    | -    | 1  | 16           |
|                  | Из них работали    | 18          | 49  | 15   | 19   | 41  | 142<br>(94,0%) | 45                 | 50  | 15   | 5    | 10 | 125<br>(74,4%) | -            | -   | -    | -    | -  | -            |

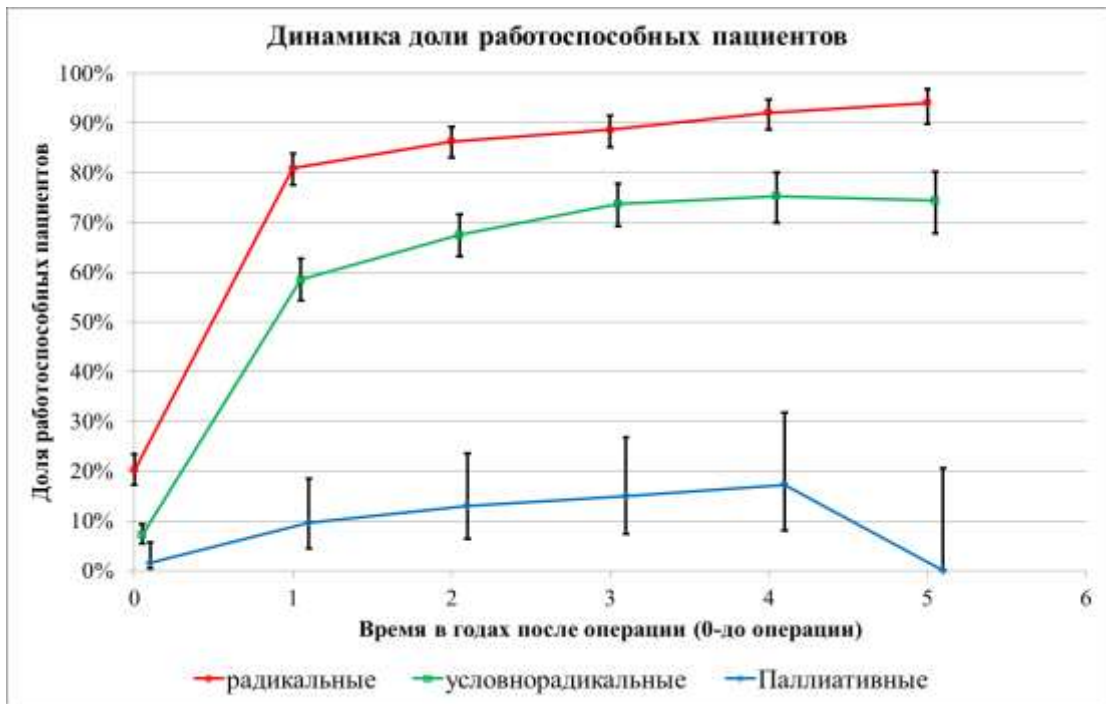


Рисунок 76. Динамика доли работоспособных пациентов

Хорошо видно, что доля работоспособность очень сильно зависит от радикальности операции.

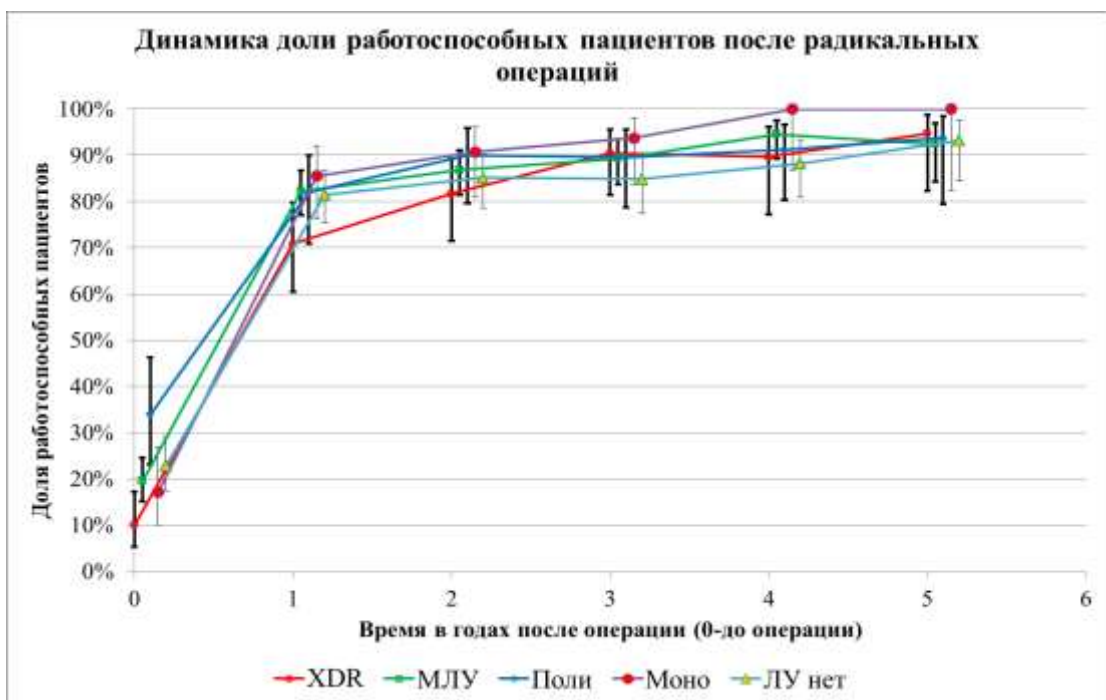


Рисунок 77. Динамика доли работоспособных пациентов после радикальных операций

Рисунок 77 демонстрирует, что достоверных различий в подгруппах по доле трудоспособных пациентов после радикальных операций нет.

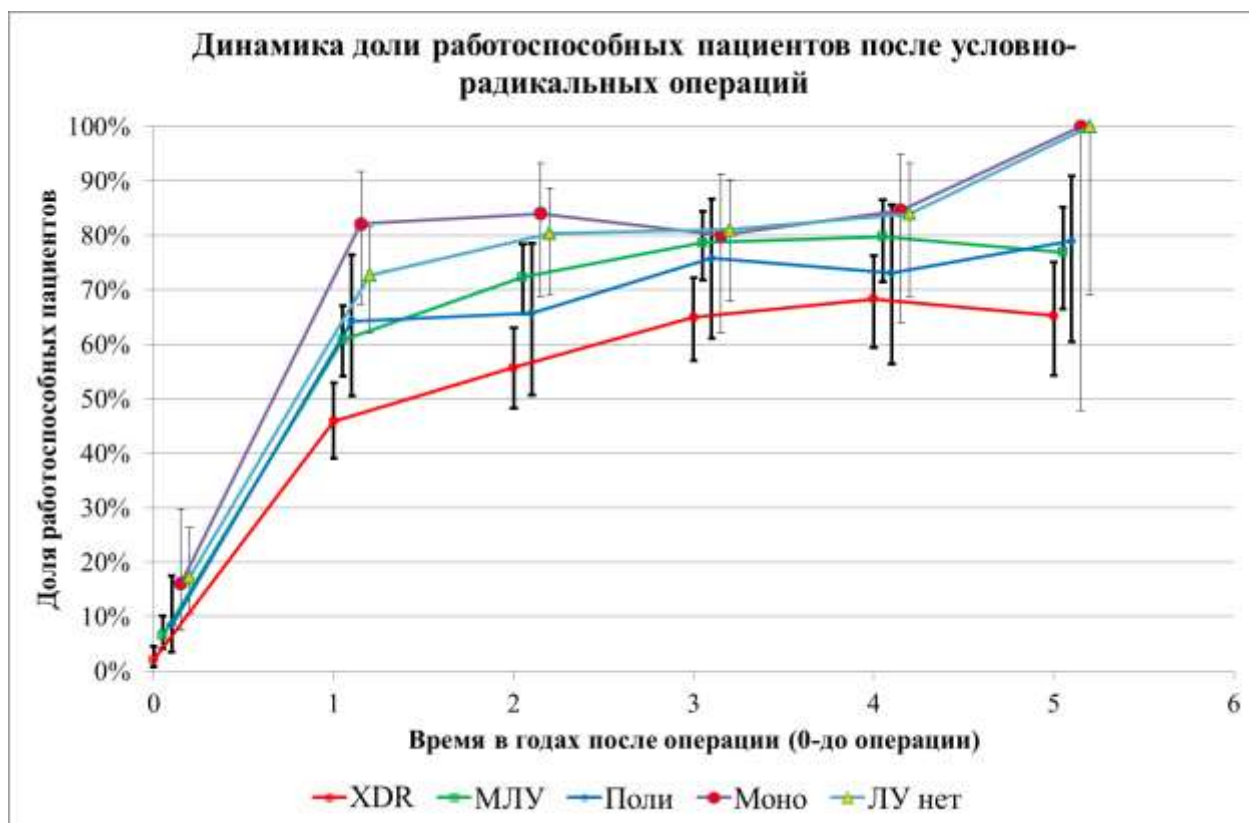


Рисунок 78. Динамика доли работоспособных пациентов после условно-радикальных операций

После условно-радикальных операций выше работоспособность при менее устойчивом возбудителе ТБ.

Через 5 лет после операции работали 94% радикально и 74,4% условно-радикально оперированных больных, что свидетельствует в пользу огромных возможностей хирургии в плане социально-трудовой реабилитации пациентов.

Восстановление трудоспособности отмечено даже при операциях большого объема у немолодых пациентов, что демонстрирует следующее наблюдение.

*Больная Г, 51 год, длительность заболевания туберкулезом 27 лет. Впервые туберкулез легких был выявлен в 1986г. Исходная форма: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада. МБТ(+). Сопутствующий диагноз: Гепатит С. Больная была пролечена в*

ПТД по месту жительства с положительным эффектом и через три года снята с учета. Первый рецидив заболевания произошел в 2000г., снова лечилась с положительным эффектом в ПТД по месту жительства, снята с учета. Данные о лекарственной устойчивости МБТ как при первом, так и при втором случае заболевания получены не были. В 2012г впервые появились рецидивирующие легочные кровохарканья. Выявлен рецидив туберкулеза с формированием фиброзной каверны, МБТ+. Методом посева на плотных средах обнаружена лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину. Вновь начат курс терапии противотуберкулезными препаратами с учетом МЛУ в сочетании с гемостатической терапией.

При КТ-исследовании ОГК выявлен цирротический туберкулез левого легкого с бронхоэктазами и мелкими кавернами. Рентгенологической динамики на фоне лечения в течении 8 месяцев не получено и 8.10.13 направлена в УКБ Фтизиопульмонологии с рецидивирующими легочными кровотечениями для хирургического лечения.

Диагноз при поступлении: Фиброзно-кавернозный туберкулез с циррозом левого легкого и бронхоэктазами, осложненный рецидивирующими кровотечениями, анемией и ДН 2 степени. МЛУ. Гепатит С.

При поступлении пациентка откашливала до 150 мл гнойной мокроты с примесью алой крови, предъявляла жалобы на повышение температуры до 37,8°C, одышку при небольшой физической нагрузке. Кожные покровы были бледные, тахикардия 96 уд/мин., гипотония 90/60 мм.рт.ст. В общем анализе крови: эритроциты –  $3,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 103 г/л., лейкоцитоз –  $12,9 \times 10^9/л$ . СОЭ-59 мм/ч.

Функции внешнего дыхания были снижены: ЖЕЛ-87%, ОФВ1-73%. Газы крови:  $pO_2$ -64 мм.рт.ст.,  $pCO_2$ -35 мм.рт.ст.

На ФБС определялся гнойный дренажный эндобронхит.

Рентгенологически (Рис. 79): Левое легкое уменьшено, в верхней доле на фоне фиброза система некрупных каверн, бронхоэктазы, плевра резко утолщена за счет плеврощироза. По всему левому легкому

*немногочисленные очаги различной плотности. В правом легком эмфизема, диффузный пневмосклероз. В анализах мокроты методом люминесцентной микроскопии МБТ(-).*

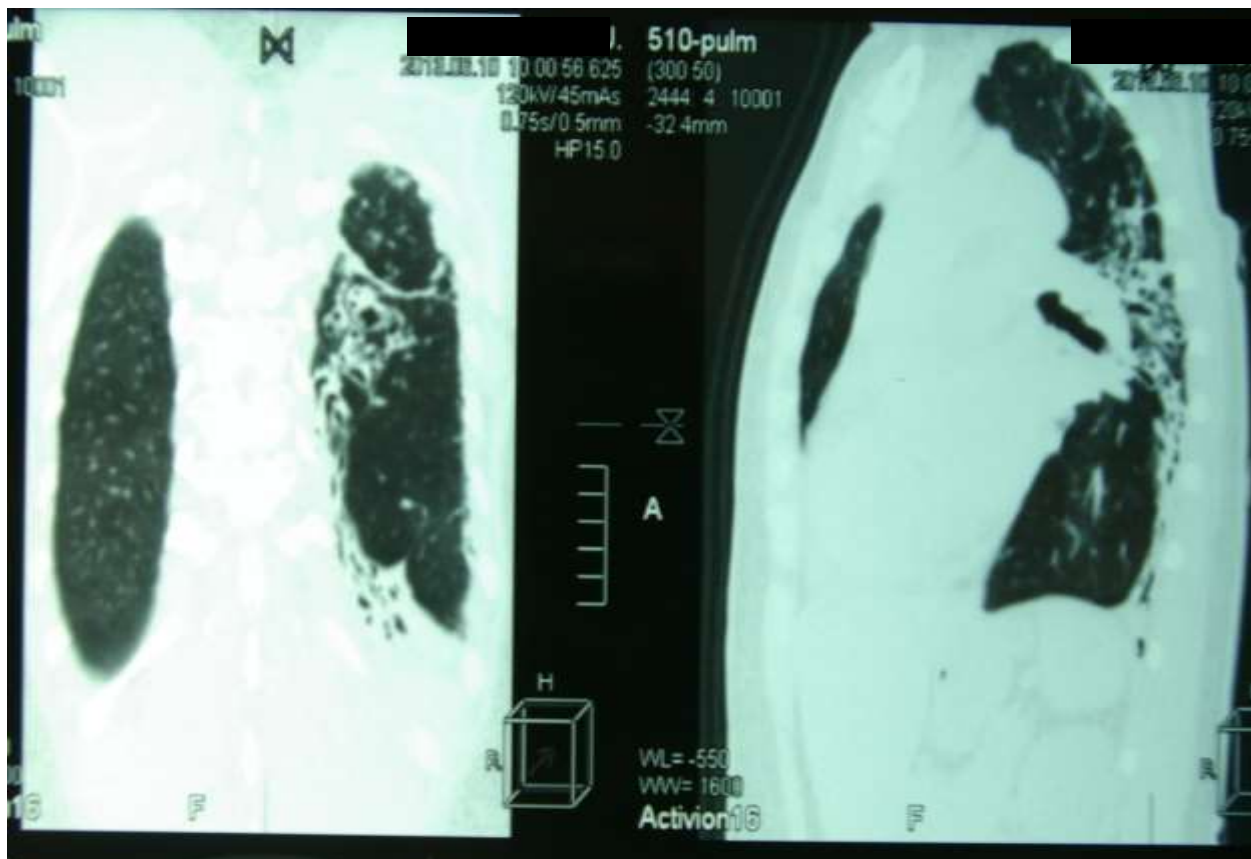


Рисунок 79. Компьютерные томограммы грудной клетки больной Г. до операции, в левом легком фиброзные изменения, мелкие каверны и бронхоэктазы

*В связи с рецидивирующими легочными кровотечениями по жизненным показаниям 18.10.13 была выполнена операция: Пневмонэктомия слева. (Хирург: Гиллер Д.Б. Время операции - 2 часа 30 мин. Кровопотеря- 600 мл. Гемотрансфузии не проводились).*

*Боковая торакотомия слева в 5 м/р. Плевральная полость тотально заращена плотными, кровоточивыми сращениями. Легкое выделено до корня. В легком на фоне цирроза пальпируются очаги и бронхоэктазы. Выделены, перевязаны и пересечены ЛА, ВЛВ,НЛВ. ЛГБ прошит в средней*

части УО-40 и легкое отсечено. Культия ЛГБ реампутирована по устью. Бифуркационный дефект ушит по методике Д.Б.Гиллера. Местные ткани над трахеобронхиальным швом герметично ушиты.

Гистология удаленного препарата: Цирротический туберкулез левого легкого с бронхоэктазами, распространенный деструктивный гнойный бронхит.

В послеоперационном периоде продолжено лечение противотуберкулезными препаратами по схеме: рифабутин 0,3/сут, изониазид 0,6/сут, этамбутол 1,2/сут., пиразинамид 1,5/сут. На перевязках ежедневно после удаления экссудата, в плевральную полость вводились растворы антибиотиков (цефазолин 4,0, амикацин 1,0, рифампицин 0,3 в разведении с димексидом). Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением (Рис. 80).



Рисунок 80. Внешний вид больной Г. и послеоперационный рубец при выписке из стационара через 1 месяц после пневмонэктомии слева.

У больной после операции значительно улучшилось самочувствие, нормализовалась температура, уменьшилась одышка, прекратились легочные кровотечения, купировались явления гнойного бронхита, в общем анализе крови исчез лейкоцитоз, нормализовалась СОЭ, в анализах мокроты при ЛЮМ МБТ(-). Пациентка была выписана 22.11.13 в удовлетворительном состоянии на дальнейшее лечение в ПТД по месту жительства.

При контрольном обследовании через 5 лет после операции самочувствие пациентки хорошее. Рецидивов не было. Снята с учета. Работает инженером. По данным КТ ОГК: слева сформировался фиброторакс после пневмонэктомии, в единственном правом легком без очагово-инфильтративных изменений (Рис. 81). При многократных исследованиях мокроты методом ЛЮМ и посева МБТ(-). По данным ФВД: ЖЕЛ-61%, ОФВ1-57%. Газы крови:  $pO_2$ -56 мм.рт.ст.,  $pCO_2$ -37 мм.рт.ст.



Рисунок 81. Компьютерная томограмма с 3D реконструкцией больной Г. через 5 лет после пневмонэктомии слева с бескультевой методикой обработки левого главного бронха по Д.Б. Гиллеру.

Данный клинический пример иллюстрирует широкие возможности восстановления работаспособности даже у немолодых пациентов с рецидивирующим течением заболевания и большим объемом хирургического вмешательства.

Хорошие отдаленные результаты с высокой степенью функционального восстановления отмечены не только после резекционных, но и коллапсохирургических вмешательств, о чем свидетельствует следующее наблюдение.

*Пациентка Д, 33 года, 29.04.15г. госпитализирована в УКБ Фтизиопульмонологии I МГМУ им.И.М.Сеченова с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого с двусторонним обсеменением, осложненный рецидивирующими легочными кровотечениями. МБТ(+). ШЛУ (H,R,Sm,E,Km,Fg,Cap).*

*Из анамнеза: два года назад (в июне 2013г.) впервые был выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ(+). На фоне лечения противотуберкулезными препаратами I ряда отмечалось прекращение бактериовыделения, оставались «санированные» каверны. Через год от начала лечения (в августе 2014г.) обострение заболевания, выявлена широкая устойчивость МБТ H,R,Sm,E,Km,Fg,Cap. Продолжила лечение по IV режиму химиотерапии. На фоне лечения ПТП резерва процесс прогрессировал. Сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого с двусторонним обсеменением и бактериовыделением, продолжала лечиться консервативно в ПТД по месту жительства, пока не появились легочные кровотечения, в связи с чем пациентка была направлена на хирургическое лечение.*

*При поступлении в УКБ ФП по данным КТ ОГК в верхней доле правого легкого на фоне фиброзных изменений каверна до 3 см в диаметре, в S6 система полостей распада до 2 см в диаметре и множественные очаги отсева по всей нижней доле. В левом легком единичные рассеянные мелкие очаговые тени. Синусы свободны (Рис.82 ).*



линии, IV, V ребра от позвоночника до средней подмышечной линии. Один дренаж. Послойное ушивание раны. Кожа косметически. Послеоперационный период протекал гладко. Легочные кровотечения полностью купировались.

Получала лечение по схеме: авелокс - 400мг/сут, пиразинамид - 1,5/сут, протионамид - 0,75/сут, циклосерин - 0,75/сут, ПАСК – 9,0, зивокс 600 мг в/в капельно, в сочетании с коллапсотерапией (поддерживался искусственный пневмоперитонеум с еженедельной инсуффляцией по 1200 мл воздуха в брюшную полость). На контрольной РГ ОГК через 1 месяц после операции при выписке (Рис. 83 а) полости распада под торакопластикой в правом легком не визуализируются, в динамике отмечается частичное рассасывание и уплотнение очагов в обоих легких. Рана зажила первичным натяжением (Рис. 83 б). В анализах мокроты методом ЛЮМ МБТ(-).



а



б

Рисунок 83 а - обзорная РГ ОГК в прямой проекции пациентки Д. перед выпиской: верхние отделы правого легкого компрессионно сдавлены под торакопластикой, полости распада в правом легком не визуализируются, в динамике отмечается частичное рассасывание и уплотнение очагов в обоих легких. В брюшной полости пневмоперитонеум небольшого объема. 83 б – внешний вид и послеоперационный рубец больной перед выпиской

*Пневмоперитонеум по месту жительства, не смотря на рекомендации, не продолжали.*

*При функциональном обследовании отмечено постепенное улучшение функционального состояния пациентки, причем к 1,5 годам после операции основные показатели существенно превысили дооперационный уровень (таблица 31).*

Таблица 31. Динамика функциональных показателей больной Д. в процессе лечения и наблюдения

|                             | До хир.<br>лечения<br>28.04.2015 | При выписке<br>после<br>торакопласт<br>ики<br>29.04.2015 | Контроль<br>21.09.15<br>(через 6<br>месяцев после<br>операции). | Контроль<br>январь 2016г.<br>(через 9<br>месяцев) | Контроль<br>06.09.2016г.<br>(через 1год 6<br>месяцев) |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <i>ЖЕЛ</i>                  | 77%                              | 59,2%                                                    | 61,6%                                                           | 85%                                               | 87%                                                   |
| <i>ОФВ1</i>                 | 89%                              | 58,9%                                                    | 51,4%                                                           | 79%                                               | 85%                                                   |
| <i>Р O2</i>                 | 75мм                             | 84 мм                                                    | 82 мм                                                           | 90 мм                                             | 92мм                                                  |
| <i>Р CO2</i>                | 31,7мм                           | 32,8 мм                                                  | 37,6 мм                                                         | 38,7 мм                                           | 33,8 мм                                               |
| <i>Шаговая<br/>проба, м</i> | 500м                             |                                                          | 550м                                                            | 610м                                              | 630 м                                                 |

*При контрольных обследованиях через 3 года после операции данных за отдаленное рецидивирование процесса не выявлено, стойко абациллирована. Самочувствие хорошее, Обострений не было. Работает.*

Обращает на себя внимание и тот факт, что операция показала свою эффективность на фоне исчерпанных резервов химиотерапии – до операции пациентка получала лечение по IV индивидуализированному режиму химиотерапии с учетом данных ЛУ МБТ и включением в схему инфузий зивокса (при этом бактериовыделение сохранялось и присоединились легочные кровотечения).

Данный клинический пример иллюстрирует высокую эффективность хирургического лечения прогрессирующего осложненного туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью даже тогда, когда радикальную резекцию выполнить невозможно и применяется экстраплевральная торакопластика.

Таким образом, включение в комплекс лечения лекарственно устойчивого туберкулеза радикальных и условно - радикальных операций, позволяет повысить эффективность лечения МЛУ туберкулеза как минимум вдвое, а ШЛУ туберкулеза втрое по сравнению с уровнем современной эффективности лечения этой категории больных в мире и в России (эффективность лечения МЛУ(MDR/R) туберкулеза по мировой статистике составляет порядка 52%, а ШЛУ(XDR) туберкулеза только 28%.[25]).

Кроме того, применение радикальных и условно-радикальных операций позволяет вернуть большинству оперированных трудоспособность, предотвратить дальнейшую инвалидизацию пациентов. Однако к выполнению паллиативных вмешательств следует относиться сдержанно.

## Заключение

Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, по общепризнанному мнению, является основной причиной, определяющей на современном этапе неэффективность лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Клиническое излечение впервые выявленных больных с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани даже без учета лекарственной устойчивости остается в России крайне низким и в 2016г. составило всего лишь 31,4%, а в 2017 году- 32,2% [152, 152]. Несмотря на то, что в настоящее время в ежегодных статистических отчетах наблюдается некоторое снижение показателей заболеваемости и смертности в РФ от туберкулеза органов дыхания, в то же время неуклонно увеличивается количество больных МЛУ туберкулезом.

Доля больных с МЛУ среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ превысила в 2018г. в РФ 59%. По данным глобального отчета ВОЗ из 10000 больных ШЛУ зарегистрированных в 2017г. в мире 3600 выявлены в РФ.

Хирургическое лечение больных МЛУ туберкулезом, по данным мировой литературы, выполняется очень редко, хотя подавляющее большинство публикаций приводят данные о высокой непосредственной эффективности подобных операций (80-90%) .

По мнению экспертов ВОЗ в современной литературе нет достаточно аргументированных работ, отражающих возможность хирургического метода лечения у больных МЛУ туберкулезом. Исследований, доказывающих необходимость использования хирургии у пациентов с ШЛУ туберкулезом в мире не проводилось.

В связи с вышеизложенным возникла необходимость пересмотра показаний к хирургическому лечению у пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом органов дыхания с использованием современных технических

средств и потребность изучения не только непосредственных, но и отдаленных результатов хирургического лечения.

Материалом для исследования послужили 1259 больных, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу деструктивного туберкулеза органов дыхания в отделе Университетской Клинической Больницы Фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. М.И. Сеченова в период с 2011 по 2017 год. Согласно установленной лекарственной чувствительности наблюдавшиеся нами больные были разделены на пять групп: **ШЛУ**- 311 чел. (24,7%), у которых выявлена широкая лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам; **МЛУ** - 489 чел. (38,8%), у которых выявлена множественная лекарственная устойчивость; **ПолиЛУ** – 107 чел. (8,5%) с лекарственной устойчивостью к двум и более противотуберкулезным препаратам, за исключением одновременного сочетания изониазида и рифампицина; **МоноЛУ** – 97 чел. (7,7%) с монорезистентностью только к одному ПТП; **ЛЧ**– 255 чел. (20,2%) с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Для более объективной оценки результатов исследования, внутри каждой из вышеперечисленных групп были выделены по три подгруппы, в зависимости от радикальности выполненной операции – это радикальные, условно - радикальные и паллиативные вмешательства:

- **радикальные** (613 больных), когда после резекции легких ни на КТ, ни пальпаторно не оставалось туберкулезных изменений в легких, плевре и ВГЛУ.

- **условно-радикальные** (575 больных), 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.

- **паллиативные** (71 пациент), 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.

Радикальные операции были выполнены у 80 пациентов группы ШЛУ, 241 группы МЛУ, 53 группы Поли ЛУ, 64 группы Моно ЛУ и 175 группы ЛЧ.

Условнорадикальные операции произведены у 193 пациентов группы ШЛУ, 228 группы МЛУ, 47 группы Поли ЛУ, 32 группы Моно ЛУ и 75 группы ЛЧ.

Паллиативным хирургическое лечение было у 38 больных группы ШЛУ, у 20 группы МЛУ, у 7 группы Поли ЛУ, у 1 группы Моно ЛУ и 5 группы ЛЧ.

Сравниваемые группы были практически сопоставимы по возрастно-половому составу. В обеих группах, в основном, преобладали пациенты в возрасте от 30 до 49 лет, а по половому составу мужчин было больше, чем женщин.

На момент операции бактеривыделителями были 82,6% из 1259 пациентов. Наибольший процент бактериовыделителей встречался в группах ШЛУ -297 чел.(95,5%), Поли ЛУ – 97 чел.(90,6%) и МЛУ – 416 чел.(85,1%). Благодаря микробиологическому исследованию операционного материала удалось установить лекарственную устойчивость МБТ той части больных, у которых до операции при микробиологическом исследовании мокроты это не удавалось сделать: ЛЧ – в 58,4%, МоноЛУ – 48,4%, МЛУ – 36,2%, Поли ЛУ- 28,0%, ШЛУ – 10,3% случаев.

По стандартным режимам (соответствующим приказу № 109 МЗ РФ, а в последствии приказу № 951 МЗ РФ и федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза от 2014г) получали химиотерапию 84,6% пациентов с ШЛУ, 85,3% - с МЛУ, 98,1% - с ПолиЛУ, 73,2% - с Моно ЛУ и 80,4% пациентов - с ЛЧ.

Во всех группах преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (741 чел. – 58,9%, 95% ДИ: 56,1%-61,6%), при этом самый большой процент пациентов с ФКТ наблюдался в группе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью – 259 чел. (83,3% ДИ: 79,0% - 87,0%) и 285 чел. (58,3% ДИ: 54,0% - 62,5%), соответственно, а относительно наименьший процент - в группе с сохраненной лекарственной чувствительностью – 100 чел. (39,2% ДИ: 33,6% - 45,1%). Туберкулемы легких с распадом, напротив, реже встречались в группе с ШЛУ – 27 чел. (8,7% ДИ: 6,1% - 12,0%) и МЛУ – 127 чел. (26,0% ДИ: 22,3% - 29,9%), по сравнению с другими группами (ЛЧ – 91 чел. (35,7% ДИ: 30,2% - 41,5%), МоноЛУ- 40 чел. (41,2% ДИ: 32,3% - 50,7%), ПолиЛУ-36 чел. (33,6% ДИ: 25,6% - 42,5%). Такая форма, как цирротический туберкулез легких, совсем не встречалась в группах у больных с ШЛУ и ПолиЛУ, в остальных группах находилась в пределах от 1,0% до 2,7%. Казеозная пневмония встречалась во всех группах, за исключением МоноЛУ (ШЛУ – 6 чел. (1,9% ДИ: 0,9% - 3,7%), МЛУ – 15 чел. (3,1% ДИ: 1,9% - 4,8%), ПолиЛУ – 2 чел. (1,9% ДИ: 0,6% - 5,1%), ЛЧ – 9 чел. (3,5% ДИ: 1,9% - 6,1%). Туберкулёзная эмпиема выявлялась во всех группах без исключения с частотой от 1,5% до 5,5%. Обращает на себя внимание то, что во всех группах встречались пациенты с сочетанием рака легких и туберкулеза (всего 9 человек), получавшие ранее лечение у фтизиатра по поводу туберкулеза легких, сочетание с онкопроцессом у них было верифицировано только в нашей клинике.

На момент операции бактеривыделителями были 1040 (82,6%, 95% ДИ 80,5%-84,7%) из 1259 пациентов. Наибольший процент бактериовыделителей встречался в группах ШЛУ - 297 чел. (95,5% ДИ: 93,0% - 97,3%), ПолиЛУ – 97 чел. (90,7% ДИ: 84,6% - 94,8%) и МЛУ – 416 чел. (85,1% ДИ: 81,8% - 87,9%), при этом в группе с сохранённой чувствительностью и монорезистентностью на момент операции процент бактериовыделителей находился в пределах 64,0%-65,9%. Интересным является и тот факт, что благодаря микробиологическому исследованию операционного материала

удалось установить лекарственную устойчивость МБТ той части больных, у которых до операции при микробиологическом исследовании мокроты это не удавалось сделать: ЛЧ – в 58,4%, МоноЛУ – 48,4%, МЛУ – 36,2%, ПолиЛУ – 28,0%, ШЛУ – 10,3% случаев.

Большая распространенность деструктивных изменений (3 и более сегментов) была характерна для туберкулеза с МЛУ, ШЛУ и ПолиЛУ (276 чел. – 88,7%, 339 чел. – 69,3% и 72 чел. – 67,3%, соответственно), тогда как в группах с МоноЛУ и ЛЧ такая распространенность встречалась у 46 чел. – 47,4% и 137 чел. – 53,7%, соответственно. Самый большой процент пациентов с объемом поражения легочной ткани более 10 сегментов также был характерен для групп ШЛУ – 33,4%, МЛУ – 17,6%, ПолиЛУ – 14,0%, при этом в группах МоноЛУ и ЛЧ такая распространенность встречалась лишь у 3,1% и 5,5%, соответственно.

Наибольший процент осложнений основного заболевания наблюдался в группе ШЛУ – 297 чел. (95,5% ДИ: 93,0% - 97,3%) и МЛУ – 428 чел. (87,5% ДИ: 84,5% - 90,1%), однако и в группах с ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ процент пациентов с осложнениями колебался в пределах от 72,2% до 75,0%, что также показывает тяжесть имеющейся патологии у этих пациентов.

В процессе лечения непереносимость противотуберкулезных препаратов в целом была отмечена у 706 (56,1% ДИ 53,3% - 58,8%) из 1259 больных, причем общее число выявленных случаев непереносимости к отдельным противотуберкулезным препаратам достигло 815, так как нередко у 1 больного встречалась непереносимость к нескольким ПТП. Наибольшее количество пациентов с непереносимостью ПТП отмечено в группе ШЛУ – 236 чел. (75,9% ДИ: 71,1% - 80,2%) и МЛУ – 289 чел. (75,9% ДИ: 71,1% - 80,2%), в то время как в группах ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ эти данные составили 52 чел. (48,6% ДИ: 39,7% - 57,5%), 49 чел. (50,5% ДИ: 41,2% - 59,8%) и 80 чел. (31,4% ДИ: 26,1% - 37,0%), соответственно.

Комплексное обследование позволило выявить ряд сопутствующих заболеваний: из всей совокупности осложнений хронический бронхит

встречался в 56,5% случаев, бронхиальная астма – в 0,6%, патология со стороны сердечно-сосудистой системы – в 27,4%, хронический гепатит, цирроз – в 15,9%, патология желудочно-кишечного тракта – в 18,8%, сахарный диабет – в 7,2%, патология почек – в 6,3%, патология со стороны нервной системы – в 6,4%, хронический алкоголизм, наркомания – 3,1%, ВИЧ – инфекция – в 0,2% случаев. Наибольший процент сопутствующей патологии встречался у пациентов группы ШЛУ и МЛУ (284 пациента - 91,3% и 426 пациентов - 87,1%, соответственно), в то время как в группах Поли ЛУ, МоноЛУ и ЛЧ этот процент находился в пределах от 71,8% до 76,6%.

Дыхательная недостаточность разных степеней тяжести наблюдалась у (88,7% ДИ: 85,1% - 91,8%) пациентов с ШЛУ, у (77,7% ДИ: 74,0% - 81,1%)- с МЛУ, у (72,9% ДИ: 64,4% - 80,2%) - с Поли ЛУ, у (64,9% ДИ: 55,7% - 73,4%) - с Моно ЛУ и (63,5% ДИ: 57,7% - 69,1%) - с ЛЧ. Самая тяжёлая – III степень дыхательной недостаточности чаще всего встречалась у больных из группы с ШЛУ – туберкулёзом (100 чел. – (32,2% ДИ: 27,3% - 37,3%)), в то время как в других группах эта степень наблюдалась в пределах от 7,1% до 12,9% случаев.

При комплексном обследовании больных пяти групп выяснилось, что больные туберкулезом легких с широкой и множественной лекарственной устойчивостью (ШЛУ и МЛУ) отличались более высокой продолжительностью заболевания, нерегулярным прерывистым лечением, большей распространенностью по данным рентгенографии, специфических изменений, как на стороне основного процесса, так и в контрлатеральном легком, высокой частотой сопутствующих заболеваний, осложнений легочного процесса и явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, направленные на хирургическое лечение больные туберкулезом легких с широкой и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий представляли наиболее тяжелый контингент

больных в сравнении с пациентами, у которых определялись другие виды ЛУ или сохраненная лекарственная чувствительность.

Показания к операциям у наших пациентов устанавливались в соответствии с клинико-рентгенологическими формами по отечественной классификации туберкулеза органов дыхания.

При туберкулезе легкого операция была показана: в случае подозрения на рак; в случае больших размеров (более 2,0 см) и распада в туберкулезе, а также множественного характера туберкулем; 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.

При кавернозном туберкулезе легкого (длительность существования каверны до 1 года при отсутствии грубых фиброзных изменений в легком) операция была показана через 4-12 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.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе (хронические каверны со сроком существования более года, наличием выраженной фиброзной капсулы, грубыми склеротическими изменениями окружающей ткани в пределах доли или всего легкого с обсеменением легких), учитывая негативный прогноз, хирургическое лечение показано всем не имеющим противопоказаний из-за обширности двустороннего поражения или низких кардиореспираторных резервов.

При казеозной пневмонии (тотальном казеозном разрушении доли или всего легкого) оперативное лечение чаще всего применяется по жизненным показаниям в связи с неуклонным бурным прогрессированием процесса на фоне лечения.

Всего у 1259 больных было выполнено 2172 операции (в среднем 1,72 операции на больного), что объясняется проведением этапного хирургического лечения в таких случаях, как: распространенный двусторонний туберкулезный процесс; осложненные формы туберкулеза на фоне тяжелого соматического состояния пациента; необходимость выполнения отсроченных торакопластик после обширных условно-радикальных резекций при МЛУ/ШЛУ – туберкулезе с противорецидивной целью. Наиболее часто двусторонние операции и многоэтапное хирургическое лечение применялось у пациентов с более выраженной степенью ЛУ. Так, наибольшее количество операций на одного больного наблюдалось в группе ШЛУ – туберкулеза: 2,2 операции на 1 пациента. В группах МЛУ, ПолиЛУ, МоноЛУ и ЛЧ количество операций на 1 пациента составило 1,7; 1,6; 1,5; и 1,4, соответственно.

Из общего количества выполненных у 1259 пациентов 2172 хирургических вмешательств, распределение по объему было следующим: 46 (2,1% ДИ: 1,6% - 2,7%) трансстернальных окклюзии ГБ; 221 (10,2% ДИ: 8,9% - 11,4%) пневмон и плевропневмонэктомия; 370 (17,2% ДИ: 15,5% - 18,6%) лоб-, билоб-, лоб+сегментэктомий; 192 (8,8% ДИ: 7,6% - 10,0%) комбинированных полисегментэктомии; 564 (25,9% ДИ: 24,1% - 27,8%) сегментэктомии; 633 (29,1% ДИ: 27,2% - 31,1%) торакопластики и торакомиопластики и 146 (6,7% ДИ: 5,7% - 7,8%) прочих операций.

При сравнении частоты выполнения определенных объемов операций по группам с разной лекарственной устойчивостью было выявлено, что, чем больше нарастала степень лекарственной устойчивости, тем чаще выполнялись пневмон - и плевропневмонэктомии, а в отношении сегментэктомии выявлена обратная зависимость. Так, среди пневмон - и плевропневмонэктомий наибольший процент приходился на группу с ШЛУ - 110 операций (49,8%) из 221 пневмон - и плевропневмонэктомии, выполненных во всех группах.

У больных лекарственно - устойчивым туберкулезом преобладали большие по объему операции (трансстернальные окклюзии главного бронха, пневмонэктомии, плевропневмонэктомии, лобэктомии в сочетании с сегментарными резециями и торакопластики). Они составили суммарно 544(79,5%) операций при ШЛУ, 554(66,6%) - при МЛУ, 109(64,9%) – при ПолиЛУ и 82(58,2%) при МоноЛУ туберкулезе. В группе с сохраненной лекарственной чувствительностью большие операции были выполнены менее чем у половины больных (49,8%), а самым частым видом операций были сегментарные и субсегментарные резекции - 152(43,8%) из 347 операций, что связано с меньшей распространенностью туберкулезного процесса.

Важными требованиями к технике хирургического лечения мы считали: Широкое использование миниинвазивных доступов, отдельную обработку элементов корня во всех случаях лоб-, билобэктомий, полисегментарных и комбинированных резекций, использование при обширных резекциях и пневмонэктомиях различных методов коррекции объема гемиторакса (одномоментной торакопластики, отсроченной торакопластики, перемещения диафрагмы, экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой экстраплевральной полости, пневмоперитонеума), ручного ушивания главного бронха при пневмонэктомии по бескультевой методике Д.Б.Гиллера и соавт., выполнение селективной медиастинальной лимфаденэктомии при наличии макроскопически измененных лимфоузлов средостения, применение длительного дренажного ведения плевральной полости с применением тонких полихлорвиниловых трубок и интраплевральным введением антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных препаратов и анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде наиболее важными задачами являлись быстрое расправление оставшихся отделов легкого после резекций, профилактика и лечение легочно-плевральных осложнений, предотвращение

послеоперационного рецидива туберкулезного процесса, предупреждение развития неспецифических инфекционных осложнений со стороны плевральной полости, дыхательных путей и операционной раны, а также профилактика острых нарушений функций жизненно-важных органов.

Химиотерапию в полном объеме развертывали в течение 2-3 дней после операции, начиная с инъекционных препаратов. Принципиально важное значение мы придавали своевременной коррекции химиотерапии в послеоперационном периоде на основании данных о лекарственной устойчивости МБТ, полученных из операционного материала ускоренными методами (ВАСТЕС, ПЦР в режиме реального времени - Xpert MTB/RIF и ПЦР-ТБ биочипов).

С учетом анализа чувствительности МБТ из различного диагностического материала (мокрота, каверна) и степени радикальности хирургического лечения (остающихся специфических изменений в легких) была разработана дифференцированная тактика и определены сроки послеоперационной химиотерапии и наблюдения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких. У больных основной группы при множественной лекарственной устойчивости режим терапии состоял, как правило, из 5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением левофлоксацина или моксифлоксацина, пипразинамида, инъекционных аминогликозидов (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин). При этом курс послеоперационной непрерывной противотуберкулезной терапии имел продолжительность не менее 12 месяцев при отсутствии остающихся специфических изменений в оперированном и контрлатеральном легком и 18-24 месяцев при наличии специфических изменений в оставшихся отделах оперированного и/или контрлатерального легкого. В случае широкой лекарственной устойчивости сроки непрерывной послеоперационной терапии в таком случае составляли не менее 24 месяцев. При широкой лекарственной устойчивости режим противотуберкулезной терапии состоял, как правило, из 6 - 7 эффективных препаратов и

предпочтительно включал моксифлоксацин (левофлоксацин/спарфлоксацин); аминогликозид (амикацин, канамицин) или полипептид (капреомицин); пиразинамид, протионамид, циклосерин или теризидон, ПАСК, а также препараты третьего ряда. К сожалению, в связи с недостаточными поставками, такие дорогостоящие препараты как бедаквилин и линезолид назначались пациентам с ШЛУ и МЛУ в немногочисленных случаях, ещё хуже обстояли дела с обеспечением этими препаратами после выписки из стационара на дальнейшем продолжении лечения в ПТД по месту жительства.

Увеличение частоты интра- и послеоперационных осложнений, летальности при уменьшении степени радикальности операций является убедительным доказательством того, что хирургическое лечение должно применяться на ранних этапах лечения больных туберкулезом легких, когда возможно выполнение радикальных вмешательств с наименьшими рисками для больного даже при наличии широкой и множественной лекарственной устойчивости. Частота интраоперационных, послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности после радикальных операций достоверно отличалась от таковых при условнорадикальных операциях – 3,1% против 5,9%, 4,7% против 6,7% и 0 против 0,08%. Еще более значимыми были отличия с группой паллиативных операций, в которой эти показатели составили 7,4%, 12,5% и 4,4% соответственно.

Применение паллиативной хирургии после длительных курсов и неудач в химиотерапии, когда функциональные резервы организма, вследствие распространенности процесса и развития осложнений, уже практически исчерпаны, дает наибольший процент осложнений и летальности, что часто дискредитирует хирургический метод лечения в глазах пациентов и врачей - фтизиатров.

При ШЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 6(4,4%), условнорадикальных – 35(7,4%), паллиативных – 5(6,6%) случаев; частота послеоперационных осложнений – 6(4,4%),

45(9,6%) и 10(13,2%), соответственно; 30-дневная послеоперационная летальность при радикальных операциях не отмечена, при условнорадикальных встречалась в 1(0,2%) случае, при паллиативных – в 5(6,6%) случаях. В группе МЛУ частота интраоперационных осложнений при радикальных операциях составила 10(2,9%), условнорадикальных – 23(5,1%), паллиативных – 5(12,8%) случаев; частота послеоперационных осложнений – 20(5,8%), 18(4%) и 5(12,8%) случаев, соответственно; 30-дневной послеоперационной летальности не отмечено.

Эффективность хирургического лечения больных мы оценивали при выписке из клиники по результатам комплексного обследования, включающего данные клинико-лабораторного и рентгенологического исследований. Кроме того, всем больным было рекомендовано контрольное обследование в нашем учреждении через 6 и 12 месяцев после операции и далее перед проведением противорецидивных курсов два раза в год весной и осенью, а после перевода в III группу диспансерного учета с клиническим выздоровлением 1 раз в год.

Полный клинический эффект на стационарном этапе лечения (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей) составил 100% во всех случаях радикальных операций (при летальности 0%), в 97,2% случаев условно радикальных операций (при летальности 0,08%) и наблюдался в 1,4% случаев при паллиативных операциях, когда надежды на излечение казалось бы не было совсем. Высокая непосредственная эффективность радикальных и условно-радикальных операций была сопоставима в группах с разной степенью лекарственной устойчивости и лишь незначительно снижалась в группе ШЛУ. Так, на момент выписки по критериям отсутствия бактериовыделения и полостей распада (БК-КВ-) при радикальном и условно-радикальном хирургическом лечении она составила: при ШЛУ – 97,4%, при МЛУ-99,4%, при ПолиЛУ-99,0%, при МоноЛУ-99,0% и при ЛЧ – 98,7%.

Отдаленные результаты в период от 1 до 5 лет были прослежены у 91,2% оперированных радикально и условно-радикально, а также у 87,3% оперированных паллиативно.

Эффективность (отсутствие полости распада, обострений туберкулеза и бактериовыделения) в группах радикально и условно-радикально оперированных сохранилась через 1 год – у 99,9%, через 2 года – у 99,1%, через 3 года – у 98,5%, через 4 года – у 98,3%, и через 5 лет – у 96,9% прослеженных пациентов. Выживаемость составила 99,8%; 99,2%; 98,3%; 97,7%; и 95,9% соответственно.

Несмотря на негативные ожидания в группе паллиативно оперированных у части больных была достигнута эффективность, через 1 год – 44,2%; через 2 года – 43,5%; через 3 года – 40%; через 4 года – 37,9%; через 5 лет – 25%. Выживаемость составила через 1 год – 90,4%; через 2 года – 80,4%; через 3 года – 60%; через 4 года – 44,8%; через 5 лет – 37,5%.

Эффективность и выживаемость при радикальных и условно-радикальных операциях, при моно- и полирезистентности не отличались от результатов группы больных с сохраненной чувствительностью (ЛЧ), и составила 100% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. При МЛУ эффективность в эти сроки составила 100%; 99,1%; 98,9%; 98,9%; 97,3%, а выживаемость 99,8%; 99,1%; 98,9%; 98,9%; 97,5%, соответственно.

Хуже была эффективность хирургического лечения ШЛУ туберкулеза и составила через 1, 2, 3, 4 и 5 лет: 99,6%; 97,7%; 95,7%; 94,6%; 90,9%; выживаемость в эти сроки составила: 99,6%; 98,1%; 95,7%; 93,1%; 89,8%, соответственно, причем 4 и 5 летняя выживаемость оказалась при ШЛУ чуть ниже эффективности лечения за счет смерти клинически излеченных больных от других причин на 4 и 5 году наблюдения.

На момент операции никто из пациентов не был трудоспособен, а признаки стойкой утраты трудоспособности имели 79,8% радикально и 92,9% условно-радикально оперированных больных.

Через 5 лет после операции работали 94% радикально и 74,4% условно-радикально оперированных больных, что свидетельствует в пользу огромных возможностей хирургии в плане социально-трудовой реабилитации пациентов.

Включение в комплекс лечения ЛУ туберкулеза радикальных и условно - радикальных операций, позволяет повысить эффективность лечения МЛУ туберкулеза как минимум вдвое, а ШЛУ туберкулеза втрое по сравнению с уровнем современной эффективности лечения этой категории больных в мире и в России (эффективность лечения МЛУ(MDR/R) туберкулеза по мировой статистике составляет порядка 52%, а ШЛУ(XDR) туберкулеза только 28%.[25]). Кроме того, применение радикальных и условно-радикальных операций позволяет вернуть большинству оперированных трудоспособность, предотвратить дальнейшую инвалидизацию пациентов. Однако к выполнению паллиативных вмешательств следует относиться сдержанно, так как высокий процент осложнений и неудовлетворительных результатов способствует дискредитации хирургического метода лечения в целом как в глазах пациентов, так и врачей – фтизиатров.

Таким образом, хирургическое лечение больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с применением рекомендуемых нами рациональной техники операции с широким использованием методик коррекции гемиторакса в сочетании с интенсивной тактикой химиотерапии даёт высокую непосредственную и отдаленную клиническую эффективность при низком уровне послеоперационных осложнений и летальности. Это позволяет существенно расширить объем оказываемой помощи и повысить эффективность хирургического лечения данной категории больных. Развитие этого направления является реальным шансом предотвратить рост МЛУ и ШЛУ – туберкулёза в нашей стране и в мире и снизить смертность и инвалидизацию от туберкулеза.

## ВЫВОДЫ

1. Показания к хирургическому лечению у больных деструктивным туберкулезом МЛУ и ШЛУ в большинстве случаев возникали при фиброзно-кавернозном туберкулезе (в 83,3% и 58,3% соответственно) и намного реже при других клинических формах туберкулеза органов дыхания – кавернозном туберкулезе (3,5% и 9,8%), казеозной пневмонии (2,0% и 3,1%), туберкулемах с распадом (8,7% и 26,0%), туберкулезной эмпиеме (1,5% и 1,6%, соответственно). Сроки проведения операций лишь в 14,5% при ШЛУ и 36,6% при МЛУ туберкулеза составили менее 1 года с момента выявления заболевания.
2. На этапе хирургического лечения лекарственные осложнения возникли у 558(44,3%) из 1259 оперированных, причем у больных с ШЛУ туберкулезом в 43,7%, с МЛУ туберкулезом в 36% случаев; с полирезистентностью в 43%, с монорезистентностью в 50,5% и у больных с сохраненной лекарственной чувствительности у 59,2%. Большинство лекарственных осложнений (61,5%) составили гепатотоксические реакции чаще всего возникавшие на применение рифампицина в группах с монорезистентностью и сохраненной лекарственной чувствительностью. Более редкими лекарственными осложнениями были ототоксические реакции (3,5%), артропатии (3,2%), кожно-аллергические реакции (3,2%), поражение ЖКТ (2%), нейротоксические реакции (1,7%), нарушение зрения (2,8%), поражение сердечно-сосудистой системы(0,38%), лейкопения (0,08%).
3. На этапе хирургического лечения лекарственная непереносимость ПТП возникала у 706 (56,1% ДИ 53,3% - 58,8%) из 1259 оперированных больных, причем чаще всего она отмечена к рифампицину (20,6%), пипразинамиду (11,3%) и изониазиду(10,7%), гораздо реже к другим

препаратам: капреомицин – 3,6%, фторхинолоны – 2,0%, протионамид – 2,9%, ПАСК – 2,9%.

4. Частота применения радикальных операций в лечении деструктивного туберкулеза легких тем ниже, чем выше степень лекарственной устойчивости и составляет при лечении ШЛУ туберкулеза 25,7%, МЛУ – 49,3%, поли ЛУ- 49,5%, моно ЛУ – 86%. Частота применения условно-радикальных операций составила в группах с ШЛУ, МЛУ, поли ЛУ и моно ЛУ 62,1%, 46,6%, 44,0% и 33% соответственно. Частота применения паллиативных операций составила 1,2%, 4,1%, 6,5%, 1,0% соответственно.
5. Частота интраоперационных и послеоперационных осложнений при выполнении радикальных операций составила в среднем 3,1% и 4,7% и не имела статистически значимых различий у пациентов разной степенью лекарственной устойчивости. Частота интраоперационных и послеоперационных осложнений при выполнении условно-радикальных операций была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) и составила в среднем 5,9% и 6,7%, причем наибольшей частотой осложнений сопровождались операции у больных с ШЛУ – 7,4% и 9,6% соответственно. Частота интраоперационных и послеоперационных осложнений при выполнении паллиативных операций была наивысшей 7,4% и 12,5%. Тридцатидневная летальность отсутствовала после радикальных операций, составила 0,08% после условно-радикальных и 4,4% после паллиативных операций, причем 6 из 7 случаев летальности произошли в группе с ШЛУ туберкулезом.
6. Непосредственная эффективность радикальных и условно-радикальных операций (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей) в лечении ШЛУ туберкулеза составила у 97,4%, множественной лекарственной устойчивости – 99,4%, полирезистентности – 99,0% монорезистентности – у 99,0% и в лечении туберкулеза сохраненной лекарственной чувствительностью – у 98,7%.

Эффективность же паллиативных операций составила лишь 1,4%. Полученная эффективность лечения при применении радикальных и условно-радикальных операций в лечении МЛУ туберкулеза как минимум вдвое, а ШЛУ туберкулеза втрое превышает опубликованную ВОЗ современную эффективность лечения этой категории больных в мире и в России.

7. Эффективность лечения в отдаленный период после радикальных и условно-радикальных операций в случае моно- и полирезистентности не отличались от результатов группы больных с сохраненной чувствительностью(ЛЧ), и составили 100% через 1,2,3,4 и 5 лет. При МЛУ эффективность в эти сроки составила 100%; 99,1%; 98,9%; 98,9%; 98,3% соответственно. Эффективность хирургического лечения ШЛУ туберкулеза была не намного хуже и составила через 1,2,3,4 и 5 лет: 99,6%; 97,7%; 95,7%; 94,6%; 90,9%, соответственно. Эффективность лечения после паллиативных операций через 1,2,3,4 и 5 лет была низкой у больных с любой степенью лекарственной устойчивости и составила суммарно во всех группах 44,2%; 43,5%, 40,0%; 37,9% и 25,0%, соответственно.
8. Применение радикальных и условно - радикальных операций в лечении больных деструктивным лекарственно- устойчивым туберкулезом позволяет вернуть к активной социальной и трудовой жизни подавляющее большинство больных (через 5 лет после операции работали 94% радикально и 74,4% условно-радикально оперированных больных).
9. Выживаемость после радикальных и условно- радикальных операций по поводу МЛУ туберкулеза в сроки 1,2,3,4 и 5 лет составили 99,8%; 99,1%; 98,9%; 98,9% и 95,5%, соответственно, а после операций по поводу ШЛУ туберкулеза - 99,6%; 98,1%; 95,7%; 93,1% и 89,8%, что было достоверно ниже чем выживаемость в группах оперированных по поводу туберкулеза с монорезистентностью и сохраненной

лекарственной чувствительностью (выживаемость 100% через 1,2,3,4 и 5 лет после операции), но намного выше, чем после паллиативных операций (90,4%; 80,4%; 60,0%; 44,8% и 37,5% суммарно при любой степени ЛУ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Неэффективность длительной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом является одним из признаков развития лекарственно-резистентного процесса даже при отсутствии лабораторного подтверждения МЛУ/ШЛУ и служит показанием к более раннему хирургическому лечению с обязательным проведением теста на лекарственную устойчивость из содержимого каверны.
2. Среди различных оперативных вмешательств у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом необходимо стремиться к радикальной операции с применением различных методик коррекции объема гемиторакса. При невозможности радикальной операции по возможности применять коллапсохирургические методики.
3. При выполнении операций по поводу МЛУ/ШЛУ туберкулеза принципиально важными техническими моментами операции должны быть: раздельная обработка элементов корня, ручное ушивание главного бронха по бескультевой методике, укрытие культи бронха местными тканями, экстраплевральное экстрафасциальное выделение легкого в проекции каверн во избежание их перфорации и инфицирования плевральной полости.
4. В послеоперационном периоде при получении новых данных о лекарственной устойчивости МБТ в операционном материале, с использованием современных ускоренных методов бактериологической и молекулярно-генетической диагностики, обязательно следует проводить своевременную коррекцию химиотерапии с их учетом.
5. Обязательным у больных множественно- и широко-лекарственно-устойчивым туберкулезом является дифференцированный подход при определении длительности послеоперационной химиотерапии в зависимости от спектра ЛУ МБТ и остающихся туберкулезных изменений в оперированном и/или контрлатеральном легком.

6. Высокая, по нашим данным, непосредственная и отдаленная эффективность радикального и условнорадикального хирургического лечения МЛУ и ШЛУ туберкулеза позволяет рекомендовать более широкое и раннее применение хирургического метода во фтизиатрии.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>АБП</b>       | <b>антибактериальные препараты</b>                  |
| <b>АД</b>        | <b>артериальное давление</b>                        |
| <b>АЛТ</b>       | <b>аланинаминотрансфераза</b>                       |
| <b>АСТ</b>       | <b>аспартатаминотрансфераза</b>                     |
| <b>ВАТС</b>      | <b>видеоассистированная торакоскопия</b>            |
| <b>ВИЧ</b>       | <b>вирус иммунодефицита человека</b>                |
| <b>ВОЗ</b>       | <b>всемирная организация здравоохранения</b>        |
| <b>ДИ</b>        | <b>доверительный интервал</b>                       |
| <b>ДНК</b>       | <b>дезоксирибонуклеиновая кислота</b>               |
| <b>ЖЕЛ</b>       | <b>жизненная емкость легких</b>                     |
| <b>КОЕ</b>       | <b>колониеобразующая единица</b>                    |
| <b>КТ</b>        | <b>компьютерная томография</b>                      |
| <b>КУМ</b>       | <b>кислотоустойчивые микобактерии</b>               |
| <b>ЛУ</b>        | <b>лекарственная устойчивость</b>                   |
| <b>ЛУТ</b>       | <b>лекарственно – устойчивый туберкулез</b>         |
| <b>ЛЧ</b>        | <b>лекарственная чувствительность</b>               |
| <b>МБТ</b>       | <b>микобактерии туберкулеза</b>                     |
| <b>МИК</b>       | <b>минимальная ингибирующая концентрация</b>        |
| <b>МЛУ (MDR)</b> | <b>множественная лекарственная устойчивость</b>     |
| <b>ОПП</b>       | <b>остаточная плевральная полость</b>               |
| <b>ОФВ1</b>      | <b>объем форсированного выдоха за первую минуту</b> |
| <b>ПП</b>        | <b>пневмоперитонеум</b>                             |
| <b>преШЛУ</b>    | <b>преширокая лекарственная устойчивость</b>        |
| <b>ПТД</b>       | <b>противотуберкулезный диспансер</b>               |
| <b>ПТП</b>       | <b>противотуберкулезные препараты</b>               |
| <b>ПЦР</b>       | <b>полимеразная цепная реакция</b>                  |
| <b>ПЭ</b>        | <b>пневмонэктомия;</b>                              |
| <b>ППЭ</b>       | <b>плевропневмонэктомия</b>                         |

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ТБ</b>        | <b>туберкулез</b>                                       |
| <b>ТЛЧ</b>       | <b>тест лекарственной чувствительности</b>              |
| <b>ТОД</b>       | <b>туберкулез органов дыхания</b>                       |
| <b>ТПЛ</b>       | <b>торакопластика</b>                                   |
| <b>ФВД</b>       | <b>функция внешнего дыхания</b>                         |
| <b>ФКТ</b>       | <b>фиброзно-кавернозный туберкулез</b>                  |
| <b>ЧДД</b>       | <b>частота дыхательных движений</b>                     |
| <b>ЧСС</b>       | <b>частота сердечных сокращений</b>                     |
| <b>ШЛУ (XDR)</b> | <b>широкая лекарственная устойчивость</b>               |
| <b>CDC</b>       | <b>центр по контролю за инфекционными заболеваниями</b> |
| <b>H</b>         | <b>изониазид</b>                                        |
| <b>R</b>         | <b>рифампицин</b>                                       |
| <b>Z</b>         | <b>пиразинамид</b>                                      |
| <b>E</b>         | <b>этамбутол</b>                                        |
| <b>Sm</b>        | <b>стрептомицин</b>                                     |
| <b>Am</b>        | <b>амикацин</b>                                         |
| <b>Km</b>        | <b>канамицин</b>                                        |
| <b>Cap</b>       | <b>капреомицин</b>                                      |
| <b>Fq</b>        | <b>фторхинолоны</b>                                     |
| <b>Lfx</b>       | <b>левофлоксацин</b>                                    |
| <b>Mfx</b>       | <b>моксифлоксацин</b>                                   |
| <b>Ofx</b>       | <b>офлоксацин</b>                                       |
| <b>Cs</b>        | <b>циклосерин</b>                                       |
| <b>Trd</b>       | <b>теризидон</b>                                        |
| <b>Eto/Pto</b>   | <b>этионамид</b>                                        |
| <b>Pas</b>       | <b>парааминосалициловая кислота</b>                     |
| <b>Bq</b>        | <b>бедаквилин</b>                                       |
| <b>Lzd</b>       | <b>линезолид</b>                                        |
| <b>Amx</b>       | <b>амоксциллин в комбинации с клавулоновой кислотой</b> |
| <b>Clr</b>       | <b>кларитромицин</b>                                    |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах, М.М. Патологическая анатомия, патогенез и классификация туберкулем легкого: автореф. дисс. ... докт. мед.наук / Авербах М.М. – М., 1961.
2. Агаев Ф.Ф., Алиев К.А., Меджидов Ф.А. и соавт. Хирургическое лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туберкулез в России, год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 456.
3. Агаев, Ф.Ф. Молекулярно-генетические и бактериологические методы диагностики *M. Tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью / Ф.Ф. Агаев, К.А. Алиев, Н.А. Салимова, Р.М. Абузаров, И.А. Гасымов, Д.А. Грядунов // Туберкулёз и болезни лёгких - 2009. - № 9. - С. 32-35.
4. Алмагамбетова, А. С. Виды побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда / А.С. Алмагамбетова, Р.А. Алгиева, А.А. Бекназарова, Б. Бисенова // Оренбургский медицинский вестник. – 2014. – Т. II. – № 1 (5). – С. 37– 40.
5. Аминев Х.К., Гарифуллин З.Р. Возможности хирургического лечения больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М., БИНОМ, 2003. - С. 268
6. Амосов Н.М. Достижения и перспективы резекции легких при туберкулезе // Труды Укр. НИИ туберкулеза, Киев, 1959.
7. Амосов Н.М. Очерки торакальной хирургии. Киев, Госмедизат УССР, 1958.
8. Антонова О.В. Биочипы на основе гидрогеля для анализа генома *Mycobacterium tuberculosis*: методы и применение в клинической практике / О.В. Антонова, Д.А. Грядунов, С.А. Лапа, А.В. Кузьмин, А.Ю. Краснова,

- Л.Н. Черноусова, О.И. Скотникова, А.М. Мороз, А.С. Заседателев // Сб.: Молекулярная диагностика. - 2007. – Т.3. - С. 5-10.
9. Антонова О.В. Выявление мутаций в геноме *M. tuberculosis* приводящих к устойчивости к фторхинолонам методом гибридизации на биологических микрочипах / О.В. Антонова, Д.А. Грядунов, С.А. Лапа, А.В. Кузьмин, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, Е.Ю. Носова, О.И. Скотникова, Л.Н. Черноусова, А.М. Мороз, А.С. Заседателев, В.М. Михайлович // БЭБИМ. – 2008. – Том 145. – № 1. – С. 115-120.
  10. Басиев З.Г. Значение торакопластики в профилактике и ликвидации остаточных полостей после частичных резекций и удалений легкого у больных туберкулёзом // Дисс. ... канд. мед.наук – Симферополь, 1964.
  11. Бастиан, И. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: сборник статей. / И. Бастиан, Ф. Порталс. // Медицина и жизнь, 2003. - 368 с.
  12. Бежан Л., Зитти Г. Резекции легких. Анатомические основы и хирургическая методика: Пер. с рум. – Бухарест: Изд-во АН Румынии, 1981. – 461 с.
  13. Богуш Л.К. // Труды всесоюзного совещания хирургов и фтизиатров. – М., 1962. – С. 54.
  14. Богуш Л.К. Дальнейшие перспективы развития хирургии туберкулеза // Вопросы хирургии легочного туберкулеза. - М. - 1970. - С. 10-14.
  15. Богуш Л.К. Организация и проведение хирургического лечения больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1978. - № 4. – С. 74-76.
  16. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М., 1979. – С. 296.
  17. Богуш Л.К., Какителашвили Я.В., Жилин Ю.Н. Пневмонэктомия и резекция легких у больных у больных тяжелым туберкулезом в свете операционного риска // В сб.: Актуальные вопросы легочной хирургии. М.: ЦОЛИУ. – 1974. - т. 184. - С. 5 – 13.

18. Богуш Л.К., Наумов В.Н. Общие принципы и методы предоперационной подготовки // В кн. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М., 1979. – С. 48-50.
19. Бойерс М., Цвишенбергер Дж. Консервативное и хирургическое лечение туберкулеза и других микобактериозов (лекция) // Пробл. туб. - 1998. - № 2. - С. 47-51.
20. Борисов С.Е., Соколова Г.Б. Этиотропное лечение туберкулёза прилекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций // Consilium Medicum. - 2001. - №12. - С. 1-19.
21. Бочкарев, Е.Г. Генодиагностика во фтизиатрии. / Е.Г. Бочкарев, Т.С. Денисова, Л.Н. Черноусова и соавт. // М.:, 2001. - С. 30.
22. Валиев Р.Ш. Особенность течения и эффективность лечения различных вариантов деструктивного туберкулеза легких в современных социально-экономических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Москва, 2000. - 36 с.
23. Васильев А.В. Лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя // Пособие для врачей. – СПб., 2000. – 22 с.
24. Васильева И.А. Эффективность химиотерапии больных лекарственноустойчивым туберкулёзом лёгких: Дис. ..д-ра мед. наук. - М., 2002. - 263 с.
25. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в российской федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 11. - С. 5-17.
26. Васильева И.А., Черноусова А.С., Клиническое значение микрочиповой технологии определения лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза // Пробл. туб. - 2002. - № 6. - С. 21-24.
27. Вахрушева, Д.В. Результаты определения МЛУ микобактерий туберкулеза культуральным методом и методом биочипов / Д.В.

- Вахрушева, М.А. Кравченко, Е.Ю. Камаев // Материалы VIII российского съезда фтизиаторов: Туберкулез в России год 2007. Под. ред. М.И. Перельмана. – М., 2007. – С. 118.
28. Вейсфейлер, Ю.Н. Экспериментальное изучение комбинированной химиотерапии туберкулеза / Ю.Н. Вейсфейлер // Проблемы туберкулеза. – 1951. – № 3. – С. 57-62.
29. Вишневский А. А., Никитин А. А., Головтеев В. В. Миопластика в профилактике и лечении послеоперационных осложнений в торакальной хирургии // Всесоюзный X съезд фтизиаторов: Тезисы и доклады - Киев.- 1986. - С. 138.
30. Владимирский, М.А. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. / М.А. Владимирский, Ю.С. Аляпкина, Д.А. Варламов и соавт. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 4. - С. 38-44.
31. Владимирский, М.А. Разработка метода ПЦР в реальном времени для определения и мониторинга распространения штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к рифампицину и изониазиду / М.А. Владимирский, Ю.С. Аляпкина, Д.А. Варламов и соавт. // Сборник трудов «Молекулярная диагностика - 2007». – М., 2007. – Том. III. – С. 11-13.
32. Власова Н.А., Никишова Е.И., Миронюк О.М., Марьяндышев А.О. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зеленый свет» всемирной организации здравоохранения в 2005г., в Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких – 2010. – Т.88, №8. – С.44-49
33. Волкова М.А. Искусственный пневмоторакс в лечении легочного туберкулеза. – ОГИЗ: Иркутское областное издательство. - 1947. – 216с.

34. Волошин Я.М. Роль резекции в профилактике хронических деструктивных форм туберкулеза // Клиническая хирургия. – 1986. - № 10. – С. 35-37.
35. Вольф С.Б. Нежелательные проявления полихимиотерапии туберкулеза // Журнал ГрГМУ. – 2006. - №1. – С. 61-63.
36. Вьюкова Р.М. Результаты резекции легкого в зависимости от клинικο-морфологических форм легочного туберкулеза // Сборник научных трудов. Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом. – Новосибирск. – 1965. – С. 176-177.
37. Габбасова, Л.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2014 –2015 г.г. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. / Л.А. Габбасова, Т.Ч. Касаева, С.А. Стерликов, И.М. Сон, О.Б. Нечаева, О.В. Обухова, С.А. Попов, В.Б. Галкин, Т.Ю. Чебагина, В.В. Тестов. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. - 89 с.
38. Гарифуллин З.Р. Проблема скрытой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза в хирургии лёгких // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулёза РАМН. 75 лет со дня рождения академика РАМН А.Г. Хоменко - М., 2001. - С. 162-163.
39. Гарифуллин З.Р. К вопросу совершенствования хирургической тактики при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Туберкулез в России, год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 462-463.
40. Гарифуллин З.Р., Аминев Х.К. Сравнительная эффективность различных видов резекций легких при лекарственно-устойчивом туберкулезе // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы юбилейной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. – М. - 2006. – С. 172-173.

41. Гельберг И. С. Нежелательные побочные реакции при химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, В.С. Авласенко, Е.Н. Алексюк, Д.В. Шевчук, С.Н. Демидик, Е.В. Чалая, Ю.А. Шейфер // Рецепт. – 2013. – № 6. – С. 84-90.
42. Генерозов, Э.В. Молекулярная характеристика полирезистентных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из России / Э.В. Генерозов, Т.А. Акопян, В.М. Говорун, Л.Н. Черноусова, Е.Е. Ларионова, С.Н. Савинкова, Т.Г. Смирнова, В.И. Голышевская // Журн. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2000. – № 1, С. 11-17.
43. Гиллер Б.М., Гиллер Д.Б. Смещение средостения и диафрагмы как метод коррекции объема гемиторакса // Актуальные проблемы пластики в профилактике и лечении осложнений после операций на грудной стенке, органах средостения и легких: Материалы всесоюзной конференции. – М. – 1990. – С. 20-21.
44. Гиллер Б.М., Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В. Обширные комбинированные резекции легких в лечении туберкулеза // IV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. – Йошкар-Ола. – 1999. – С. 162.
45. Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Васильева И. А. и др. Эффективность частичных резекций легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. - 2008. - № 5. - С. 6-10
46. Гиллер Д.Б. Пневмонэктомия в хирургическом лечении туберкулеза и других заболеваний легких // Дисс. ... докт. мед.наук – М., 1996. – 360 с.
47. Гиллер Д.Б. Хирургическое лечение легочных кровотечений у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких // Дисс. ... канд. мед.наук – М., 1991.
48. Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В. Показания к эндоскопическим операциям при туберкулезе легких // VII Российский съезд фтизиатров. - М. - 2003. - С. 309 - 310.

49. Гиллер Д.Б., Садовникова С.С., Токаев К.В. и др. Большие видеоассистированные резекции легкого и пневмонэктомии в хирургическом лечении туберкулеза легких // Материалы IV научно – практической конференции фтизиатров Дагестана. – Махачкала. - 2006. – С. 54-56.
50. Гинзбург Р.С., Соловьева З.Б., Шерман А.М. Эффективность искусственного пневмоторакса. // Проблемы туберкулеза. – 1937. - №5. – С. 78-79.
51. Глотов А. А. Совершенствование метода сегментарных резекций легких с использованием видеоторакоскопии в диагностике и лечении туберкулеза и других заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2005.
52. Голанов В.С., Родин А.А., Селюкова М.Б., Цветков А.Д. Хирургическое лечение больных хроническими формами туберкулеза с лекарственно устойчивыми МБТ // Актуальные вопросы фтизиохирургии легких. - Екатеринбург. - 2002. - С. 23 - 25.
53. Головченко Р.Н. Резекция легких у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 9. - С. 23-25.
54. Головченко Р.Н., Григорян В.А., Малыгина В.И. Резекции легких у больных туберкулезом с выявленной лекарственной устойчивостью микобактерий // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Приложение к журналу «Пульмонология», 2003. - С. 15.
55. Голышевская В.И, Черноусова Л.Н., Шашкина Е.Ф. и др. Современная лабораторная диагностика туберкулеза органов дыхания // Пульмонология. - 1999. - №4. - С. 89 - 94.
56. Голышевская В.И., Иртуганова О.А., Смирнова Н.С. Сравнение нитратредуктазного и автоматизированного ВАСТЕС MGIT 960 АСТметодов определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза // Пробл. туб. - 2003. - №8. - С. 34-37.

57. Голышевская В.И., Севастьянова Э.В., Мартынова Л.П. и др. Сравнительный анализ микробиологических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза // Научные труды (к 75-летию ведущего противотуберкулёзного учреждения г. Москвы). (Сб. трудов. Под ред. Литвинова В.И) - М., 2001. - С. 226-227.
58. Гольянова К.И., Аминев Х.К., Жерненко В.В., Аталинова И.Н. Причины смерти больных в стационаре с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С. 56-57.
59. Горохова Т.В. Динамика и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных легочным туберкулеза (по данным микробиологической лаборатории НПО «Фтизиатрия») // Пробл. туб. - 1997. - № 2. - С. 33-35.
60. Готовцева А.И., Чуканов В.И. Эффективность химиотерапии больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: БИНОМ, 2003. -С. 253-254.
61. Гринчар Н.Н. Применение искусственного пневмоторакса в туберкулезных диспансерах Московской области. // Пробл. туб. – 1941. - №2. – С. 99-102.
62. Гришин М.Н., Свистов В.В., Кривошеин Ю.С. Пути преодоления лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Пробл. туб . - 2002. - № 3. - С. 16-18.
63. Гришина А.Т. Итоги применения DOTS в России // Пробл. туб . - 1999. - № 1. - С. 9-12.
64. Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А. и др. Результаты лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: БИНОМ, 2003. - С. 276.

65. Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А. и др. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. - 2003. - № 2. - С. 36-38.
66. Грядунов Д.А. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской практике. / Д.А. Грядунов, Д.В. Зименков, В.М. Михайлович и др. // Медицинский алфавит. Лаборатория. - 2009. – Т.3. - С. 10-14.
67. Гурьянов В.М, Стрельцов В.П., Альба М.Н. Раннее хирургическое лечение впервые выявленных больных с ограниченными формами туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2000. - № 6. – С. 48-49.
68. Данилов А. Н. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – №4. – С.576–582.
69. Дауров Р.Б. Клиникорентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип». / Р.Б. Дауров, И.А. Васильева, А.В. Перфильев и др. // Туб. - 2010. – Т. 87. - № 4. - С. 10-13.
70. Джунусбеков А.Д, Ракишев Г.Б., Абдукаримов Х.Х. Комплексное лечение больных с распространенными и осложненными формами туберкулеза легких // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулёза РАМН. 75 лет со дня рождения академика РАМН А.Г. Хоменко - М., 2001. - С. 166-167.
71. Диденко В.Ф. Хирургическая тактика лечения больных туберкулёзом с длительно существующими остаточными плевральными полостями и хроническими бронхоплевральными свищами после частичных резекций легких // Грудная хирургия. - 1969.

72. Дорожкова И.Р., Медведева И.М. Проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на современном этапе // Туберкулез и экология. - 1997. - № 2. - С. 25-28.
73. Дорошенкова А.Е., Гребенников СВ., Кожемякин А.А. и др. Первичные и повторные операции во фтизиохирургии // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М: БИНОМ, 2003. - С. 277.
74. Дорошенкова А.Е., Жамбров Х.Х. и соавт. Остропрогрессирующие формы туберкулеза легких // VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. – М., 1998. – С. 214.
75. Дорошенкова А.Е., Сокол Л.А., Гребенников СВ., Дорошенко Ю.В. Лечение больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью МБТ // 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб.резюме. - СПб., 2000. - С. 287.
76. Дрыга О.П., Константинова Н.В., Гиллер Д.Б. Непосредственные результаты лечения остропрогрессирующих форм туберкулеза легких // Материалы юбилейнойсессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулёза РАМН. 75 лет со днярождения академика РАМН А.Г. Хоменко - М., 2001. - С. 167-168.
77. Елисеев, П.И. Результаты применения методов GenoType MTBDRplus и ВАСТЕС MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза. / П.И. Елисеев, Е.И. Никишова, Г.П. Горина, А.О. Марьяндышев. // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 6. - С. 31-34.
78. Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение. Автореф. дисс. ... док.мед. наук. - СПб. - 2000. - 43 с.
79. Елькин А.В., Репин Ю.М., Кобак М.Э., Кириллов Ю.В., Басек Т.С. Эффективность резекций легких и пневмонэктомий у больных с тотальной

- лекарственной устойчивостью // VII Российский съезд фтизиатров. - М. - 2003. - С. 277-278.
80. Еримбетов К. Д. Повышение эффективности лечения больных мультirezистентным туберкулёзом лёгких при сочетании хирургических методов с адекватной химиотерапией // Пробл. туб. - 2003. - № 4. - С. 39-41.
81. Ерохин В. В. Морфологические признаки недостаточно эффективной химиотерапии экспериментального деструктивного туберкулеза легких // Пробл. туб. - 1998. - № 3. - С. 61-66.
82. Ерохин В.В. Актуальные проблемы организации борьбы с туберкулезом в России // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. – М. – 2006. – С. 13-14.
83. Ерохин В.В. и соавт. Микробиологические методы диагностики туберкулеза: Эпидемиология туберкулеза. Характеристика возбудителя туберкулеза. Лабораторные методы диагностики туберкулеза: теоретическое учебное пособие для проведения курсов обучения / В.В. Ерохин, В.И. Голышевская, Э.В. Севастьянова, М.В. Шульгина. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – С. 37-38.
84. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н. и др. Особенности морфологии лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: БИНОМ, 2003. - С. 66.
85. Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р., Лепёха Л.Н., Гедымин Л.Е. и др. Особенности тканевых и клеточных реакций при лекарственно-устойчивом туберкулёзе лёгких // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – М., 2004.
86. Ерохин В.В., Пунга В.В., Голышевская В.И. Проблемы туберкулеза и опыт реализации программы ВОЗ в России. // Материалы VIII съезда

- Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - Т. 3. - М., 2002. – С - 191.
- 87.Ерохин, В.В. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы // Под ред. В.В. Ерохина. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008 - 32с.
- 88.Жукова М.П. Результаты 30-летних наблюдений за контингентом больных туберкулезом легких с выделением лекарственно-устойчивых и чувствительных МБТ // Пробл. туб. – 1997. - № 5. – С. 12-15.
89. Залескис Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулёза // Пробл. туб. - 2001. - № 9. - С. 3-5.
90. Зеракидзе М.С. Ателектаз и пневмония после резекции легкого по поводу туберкулеза и другой легочной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М. - 1981. - 20 с.
- 91.Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е. и др. Патологическая анатомия лекарственно-резистентного туберкулеза легких (секционные и операционные исследования) // Материалы IV научно – практической конференции фтизиатров Дагестана. – Махачкала. - 2006. – С. 61-63.
92. Ибрагимов М.А. Частичные резекции легких у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 1990. - № 4. – С. 42-44.
93. Ибрагимов М.А., Кариев ТМ. Интраплевральная пластика легкого после частичных резекций с целью профилактики остаточной плевральной полости и бронхиального свища // Всесоюзная конференция. Актуальные проблемы пластики в профилактике и лечении осложнений после операций на грудной стенке, органах средостения и легких. – М. - 1990. – С. 19-20.

94. Иванов А.В., Князев О.Ф, Свинцов А.Е., Типун В.М., Седельникова Л.П. Одномоментные двусторонние резекции легких из одностороннего межреберно-средостенного доступа у больных туберкулезом // Пробл. туб. - 1994. -№6. - С. 34-38.
- 95.Иванова Л.А., Павлова В. А., Арчакова Л.И., Маничева О.А. Химиотерапия деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С.53-54.
96. Иванова Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование // дисс. док.мед. наук. – М., 2018. -335с.
97. Иванова Л.А., Павлова М.В., Арчакова Л.И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. - 2003. -№5. - С. 14-16.
- 98.Иртуганова, О.А. Культуральное определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. / О.А. Иртуганова, Н.С. Смирнова. // В сб. Лабораторная диагностика туберкулеза. - М.: - 2001. - С. 39-50.
- 99.Исакова, Ж.Т. Практическое значение тест-системы «ТБ-биочип MDR» в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. / Ж.Т. Исакова. // Клиническая лабораторная диагностика.- 2009. - № 2. - С. 50-51.
100. Кадырова Р.А. Частичные резекции легких у больных с впервые выявленными деструктивными формами туберкулеза // Материалы III съезда фтизиатров Узбекистана. - 1988. - С. 165-166.
101. Казак Т.И. и соавт. Морфологическая характеристика резектатов легких, удаленных по поводу туберкулеза // Пробл. туб. – 2005. - № 12. С. 32 – 34.

102. Казаков А.А. Корректирующая интраплевральная торакопластика при резекциях легких по поводу распространенного туберкулеза // Дисс. ... канд. мед.наук – М., 1985. – 149 с.
103. Каландадзе З.Ф., Копейко И.П., Семенкин П.А. Хирургическое лечение пациентов с туберкулезом легких, вызванном микобактериями, устойчивыми к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туб. - 1962. - № 6. - С. 48-51.
104. Камаев, Е.Ю. Опыт применения тест-системы Genotype®MTBDRPlus для выявления множественной устойчивости возбудителя туберкулеза / Е.Ю. Камаев, К.В. Бобровская, Н.И. Еремеева, Д.В. Вахрушева, М.А. Кравченко // Материалы конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2010. – С. 113-114.
105. Кариев Т.М., Ибрагимов М.А., Стояновский Э.А. Эффективность терапевтического и хирургического лечения при несвоевременном выявлении деструктивного туберкулеза легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. - № 10. – С. 59-61.
106. Карпенко О.Л. Эпидемиологические и клинические аспекты первичной лекарственной устойчивости МБТ // Дисс. ... канд. мед.наук – Хабаровск, 1995. – 149 с.
107. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулёза у больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулёза лёгких // Пробл.туб. - 2003. - № 8. - С. 3-5.
108. Кильдюшева Е.И. Эффективность искусственного пневмоторакса в лечении туберкулеза легких у больных с устойчивостью МБТ и непереносимостью химиопрепаратов // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С.75.
109. Кильдюшева, Е.И. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких / Е.И. Кильдюшева, С.Н. Скорняков, И.Д. Медвинский, И.Я. Мотус, Г.Е.

- Залетаева, А.В. Савельев. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 2. - С. 69-75.
110. Колесников И.С. Комбинированные резекции при хронических неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких у взрослых и детей: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Киев, 1983.
  111. Колесников И.С. Показания и противопоказания к резекции легких при туберкулезе // Пробл. туб. – 1965. - № 12. – С. 20-24.
  112. Колесников И.С., Шанин Ю.Н., Шерба Б.В. и др. Патогенез осложнений после частичных резекций легких // Хирургия. – 1972. - № 3. - С. 38-42.
  113. Копылова И.Ф., Зимина В.Н., Медников Н.Г. Проблема устойчивости к антибактериальным препаратам в Кузбассе // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С. 51-52.
  114. Кораблев В.Н., Калиниченко С.Ю., Свистунова В.П. и др. Проблема лечения больных туберкулезом с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулеза РАМН. 75 лет со дня рождения академика РАМН А.Г. Хоменко. - М., 2001. - С. 176-178.
  115. Краснов В.А. Хирургическое лечение деструктивных форм рецидивов туберкулеза легких // Дисс. док.мед. наук. – М., 2002. – 242 с.
  116. Краснов Д.В. Андренко А.А., Грищенко Н.Г. и др. Возможности хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом лёгких при полирезистентности возбудителя // Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: БИНОМ, 2003. - С. 282.
  117. 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.

118. Кривонос П. С. Характеристика побочных реакций у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) / П.С. Кривонос, Д.А. Ветушко, М.Э. Хмыз, В.Ф. Зюзиков, Ф.И. Захаревский // Интегративный подход к проблемам ВИЧ-инфекции: матер. II межд. научно-практ. конф. - Гомель, 2011. - С.109-111.
119. Кривонос П.С., Авдеев Г.С., Гриневич А.Ф., Шамшур В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (ЛУ МВТ) в тюрьмах Беларуси //13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Приложение к журналу «Пульмонология», 2003. - С. 278.
120. Кузьмин, А.В. Эффективность химиотерапии деструктивного туберкулеза легких, основанной на результатах экспресс-детекции лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину тест-системой - «ТБ-БИОЧИП». / А.В. Кузьмин, И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - № 8. - С. 17-23.
121. Левин А.В., Кагаловский Г.М. Щадящая коллапсохирургия. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. тех. ун-та. – 2000. – 175 с.
122. Лемберский И.Г. Отдаленные результаты лечения искусственным пневмотораксом. // Проблемы туберкулеза. – 1939. - №12. – С. 71-75.
123. Лепшина С. М. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных мультирезистентным туберкулезом легких / С.М. Лепшина, О.В. Сердюк, Е.В. Тищенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15. – № 2. – С.219-221.
124. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Ливчане Эвия. – М.; 2003. – 28 с.
125. Львович Г.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких искусственным пневмотораксом в сочетании с антибактериальной

- терапией и без нее. // Профилактика туберкулеза. Организация борьбы с туб. – Киев. – 1955. – вып. I. – С. 38 – 42.
126. Марченко Л.Г., Бунин О.Г. О гемотораксе после частичных резекций легких у больных туберкулезом // Грудная хирургия. – 1980. - № 3. - С. 39 - 42.
  127. Мельник В.М. Классификация послеоперационных осложнений в легочной хирургии // Грудная хирургия. - 1985. - № 4. - С. 49-53.
  128. Михайлов Ф.А. Исследование в области искусственного пневмоторакса. // Проблемы туберкулеза. – 1945. - №2. – С. 19 – 22.
  129. Михайлович, В.М. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ микрочипе для обнаружения R-резистентных штаммов *M. tuberculosis*. / В.М. Михайлович, С.А. Лапа, Д.А. Грядун и др. // Бюл. эксперт.биол. - 2001. - № 1. - С. 112-117.
  130. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Комиссарова О.Г. и др. Химиотерапия полирезистентного туберкулёза лёгких // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Приложение к журналу «Пульмонология», 2003. - С. 284.
  131. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжанин С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких с бактериовыделением // Пробл. туб. - 2001. - № 7. - С.13-18.
  132. Мишин В.Ю, Стрелис А.К., Чуканов В.И., Стаханов В.А., Григорьев Ю.Г. Лекции по фтизиопульмонологии. - М. - 2006. - 551 с.
  133. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение // Пробл. туб. - 2001. - № 3. - С. 22-29.
  134. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: диагностика и лечение // Пульмонология. - 2001. - № 4. - С.40-45.
  135. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: клиника, диагностика и лечение // Consilium Medicum. - 2002. - Т.4. - № 12. - С. 645-650.

136. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
137. Мишин В.Ю. Современная стратегия лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Лечащий врач. - 2000. - №3. - С.4-9.
138. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких. Учебно-методическое пособие. - М. - МГМСУ. - 2001. - 24 с.
139. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туб. - 2009. - № 2. - С. 50-51.
140. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулёза лёгких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. - 2002. - № 12. - С. 18-23.
141. Мишкинис К., Каминскайте А., Пурванецкене Б. Результаты лечения полирезистентного туберкулеза по данным республиканской туберкулезной больницы Сантаришкес // Пробл. туб. - 2000. - № 3. - С. 9-11.
142. Мордовской Г.Г. Методы оценки ростовых свойств различных питательных сред для выращивания микобактерий туберкулеза / Г.Г. Мордовской // Проблемы и перспективы развития бактериологии во фтизиатрии. – М., 1988. – С. 31-35.
143. Мороз А.М. Определение лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с помощью биочипов. Методические рекомендации. / А.М. Мороз, Е.Ю. Носова, К.Ю. Галкина, М.А. Краснова, А.А. Букатина. - М.: МНПЦБТ, 2008. - 25 с.

144. Морозова Т.И., Завалев В.И., Троицкий В.В., Моклецов Е.Н. Пути повышения эффективности микробиологической диагностики туберкулёза // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. резюме. Приложение к журналу «Пульмонология», 2003. - С. 285.
145. Мотус И.Я., Неретин А.В. Малоинвазивные и видеосопровождаемые хирургические вмешательства во фтизиохирургии // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М.: Медицина, 1992. – 24 с.
146. Мотус, И.Я. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя. / И.Я. Мотус, С.И. Скорняков, Е.И. Кильдюшева. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - № 12. - С 22-26 .
147. Мультиановский М.П. Когда пневмотораксный больной может возобновить работу. // Вопросы туберкулеза. – М., Медгиз. – 1931. - № 3-4. – С. 380-387.
148. Наумов В.Н. Клинические и организационные аспекты хирургического лечения туберкулеза легких. - В кн.: Актуальные вопросы хирургии легочного туберкулеза. - 1990. - С. 5-7.
149. Наумов В.Н., Шайхаев А.Я., Токаев К.В. Хирургическая тактика в условиях современного течения туберкулёза лёгких // Русский мед. журнал. - 1998. - Т. 6. - № 17. - С. 1143-1145.
150. Нечаева О.Б и соавт. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2014 –2015 гг. (статистические материалы). / О.Б. Нечаева, С.А. Стерликов, А.В. Гордина, Д.А. Кучерявая, Н.С. Марьина, И.М. Сон, Н.М. Зайченко, Т.Ю. Чебагина. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. - 104 с.
151. Нечаева О.Б. и соавт. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2015 – 2016 гг. (статистические материалы) /О.Б. Нечаева, С.А. Стерликов, А.В. Гордина, Д.А. Кучерявая,

- И.М. Сон, Н.М. Зайченко, Т.Ю. Чебагина. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 102 с.
152. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и соавт. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2016 – 2017 гг. (статистические материалы) / М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 102 с.
153. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулёзе лёгких // Пробл. туб. - 2003. - № 9. - С. 6-9.
154. Новикова Т.И. Особенности течения и эффективность лечения туберкулёза лёгких у больных, выделяющих полирезистентные микобактерий туберкулёза: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - М., 1998. - 34 с.
155. Носова, Е.Ю. Молекулярно-биологический микрочип «ТБ-БИОЧИП-2» для определения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза. / Е.Ю. Носова, К.Ю. Галкина, О.В. Антонова, Ю.Ю. Гармаш, О.И. Скотникова, А.М. Мороз. // Вестник РАМН. - 2008. - № 3. - С. 16-19.
156. О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации: [приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003 г. № 109]. – М.:, 2003. – 347 с.
157. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: [приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951н]. – М.:, 2014. – 47 с.
158. Огиренко А.П. Органошадящее хирургическое лечение деструктивных поражений легких при туберкулезе и другой легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1984. - 36 с.

159. Олсон, С. Новый профиль лекарственно-устойчивого туберкулеза в России: взгляд снаружи и изнутри. / С. Олсон, Р. Инглиш, Э. Клейборн. - Вашингтон: Институт медицины, 2011. - 144 с.
160. Отс О.Н., Цыбикова Э.Б. Хирургия туберкулеза легких // Туберкулез сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2003. – С. 282.
161. Отс О.Н., Шилова М.В., Сеницын М.В. Современные тенденции в хирургии легочного туберкулеза // Туберкулез в России, год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 484-485.
162. Отс О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости МБТ к химиопрепаратам. / О.Н. Отс, Т.В. Агкацев, М.И. Перельман. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 2. – С. 42-49.
163. Павлова М. В. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Павлова, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л. И. Арчакова, П. К. Яблонский// Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61-67.
164. Патрушев, Л.И. Экспрессия генов / Л.И. Патрушев // М., Наука. – 2000. – С. 527  
Пасечников, А. Д. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. Д. Пасечников; под общ.ред. М.Л. Рич. – М.: Партнеры во имя здоровья, 2003. – 174 с.
165. Перельман М.И. Резекция легких при туберкулезе. – 1962. – Новосибирск. – Изд.-во Сибирского отделения АН СССР, 372 с.
166. Перельман М.И. Хирургия туберкулёза лёгких // Пробл. туб. - 1998. - №3. - С. 27-36.
167. Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких: состояние и перспективы // Материалы московской международной конференции. - М., 1997. - С. 14-15.

168. 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.
169. Перельман М.И., Отс О.Н., Агкацев Т.В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Consilium Medicum*. – 2011. – № 3. – С. 5-10.
170. Петренко В.М., Черенько С.О., Тарасенко О.Р. та ін. (2005) Безпосередні та віддалені результати лікування хворих їх вперше діагностованим деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень. *Укр. хіміотерапевт. журн.*, 3-4: 4–8.
171. Поляков, А.Е. Определение множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* различными методами. / А.Е. Поляков, С.Г. Сафонова, О.И. Скотпикова. // Пробл. туб. - 2006. - № 6. - С. 40-42.
172. Попов, С.А. Микробиологические исследования / С.А. Попов, В.А. Пузанов, Б.И. Вишневский / Фтизиатрия: национальное руководство // Под.ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2007. – С. 149-166.
173. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 4. – С. 31-61.
174. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951"Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания". – М.:, 2014. – 47 с.
175. Пузик В. И., Уварова О. А. Морфологический анализ прогрессирования туберкулезного процесса при неэффективной антибактериальной терапии // Пробл. туб. – 1961. - № 5.
176. Рабухин А.Е., Массен Н.И., Хольцман А.Е. Значение лекарственной устойчивости МБТ при лечении больных туберкулезом легких // Клиническая медицина, 1955. - № 12. С. 6-8.

177. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. ВОЗ. - 1998. - 47 с.
178. Репин Ю.М., Аветисян А.О., Елькин А.В. и др. Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулёза лёгких// Пробл. туб. - 2001. - №9. - С. 6-9.
179. Репин Ю.М., Елькин А.В, Оттен Т.Ф., Ряснянская Т.Б., Трофимов М.А. Отдаленные результаты сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией // Пробл. туб. - 1998. - № 6. - С. 26-29.
180. Репин Ю.М., Елькин А.В, Ряснянская Т.Б., Трофимов М.А. Хирургические факторы риска сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией // Пробл. туб. - 1998. - № 3. - С. 41-45.
181. Репин Ю.М. Повторные резекции – пневмонэктомии при рецидивах туберкулеза легких // Пробл. туб. - 1990. - № 12. - С. 35-39.
182. Репин Ю.М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Грудная и сердечно - сосудистая хирургия. – 2001. - № 1. – С. 46-51.
183. Рубель АН. Искусственный пневмоторакс при лечении туберкулеза легких, Спб., 1912.
184. Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и ее значение в клинике туберкулеза легких: Дис. ... док.мед. наук. – М., 1964.
185. Рудой Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза /Н.М. Рудой. М.: Медицина, 1969. - 255 с.
186. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Женева: ВОЗ, 2007. - 217 с.
187. Самойлова А.Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью

- возбудителя и причины ее формирования: дис. ... доктора медицинских наук. – Москва. - 2017. - 245 с.
188. Сафарян М.Д., Геворкян А.П. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственноустойчивым туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. - 2015. - № 3. - С. 129.
  189. Северин Е.С., Зыкова И.Е., Хомяков Ю.Н. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза в XXI веке // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С. 11.
  190. Сидоренко С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // Успехи биологической химии. – 2004. – № 44. – С. 263–306.
  191. Скачкова Е.И. Причины, факторы и группы риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 2003. - 29 с.
  192. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Туберкулез сегодня: особенности возбудителя, клиника и лечение // Пробл. туб. 2005. - № 11. – С. 6-9.
  193. Скорняков В.В., Волченков Г.В. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туберкулез в России, год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 489.
  194. Скотникова О.И. Новые технологии определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* / О.И. Скотникова, В.М. Михайлович, Е.Ю. Носова, С.А. Лапа, Д.А. Грядунов, М.Ю. Донников и др. // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 6. – С. 40-42.
  195. Скотникова О.И. Определение множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* молекулярно-биологическими методами: Метод, рекомендации. / О.И. Скотникова, Е.Ю. Носова, К.Ю. Галкина. // Пробл. туб. - 2006. - № 7. - С. 57—60.
  196. Скотникова, О.И. Характеристика чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину и изониазиду посредством определения

- мутаций в генах *groB*, *katG*, *inhA*, *oxyR*, *kasA* различными молекулярно-биологическими методами Проблемы туберкулеза и болезней легких. / О.И. Скотникова, К.Ю. Галкина, Е.Ю. Носова, М.А. Краснова, А.М. Мороз // М.: Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - № 8. - С. 42-45.
197. Смирнов Г.А. Клиническая химиотерапия туберкулёза. - Л., 1984. - 308 с.
198. Соколов В.А., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. и др. Возможности коллапсотерапии при лечении деструктивного туберкулёза лёгких // Пробл. туб. - 2002. - № 5. - С. 16-19.
199. Соколова Г.Б., Борисов С.Е., Куничан А.Д. и др. Лечение лекарственно-резистентного туберкулёза: Пособие для врачей. - М., 2003. - 25 с.
200. Соколова Г.Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции. - М., 2000. - 34 с.
201. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Богадельникова И.В. и др. Новые подходы к лечению лекарственно- резистентных форм туберкулеза // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С. 47-48.
202. Стерликов С.А., Васильева И.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 146-147.
203. Стрелис А. К. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью - угроза населению России // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - Т. 4. - № 2. - С. 20-30.
204. Стрелис А.А., Стрелис А.К., Анастасов О.В. и соавт. Отдаленные результаты хирургических вмешательств при МЛУ туберкулезе у больных программы DOTS-PLUS // Туберкулез в России, год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - М. - 2007. - С. 530-531.
205. Стрелис А.К. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы

- DOTS-PLUS // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2008. - № 2. - с. 48-53.
206. Стрелис А.К., Иванов С.Н. Механические свойства легких и капиллярный кровоток у больных кавернозным туберкулезом до и после частичных резекций // Пробл. туб. - 1992. - № 1-2. - С. 33-36.
207. Стрелис А.К., Мулик Л.И., Стрелис А.А. и др. Эффективность хирургического лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. - № 1. – С. 59-61.
208. Стрелис, А. К. Побочные эффекты при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis*/ А.К. Стрелис, Д.Ю. Щегерцов, Л.Н. Буйнова, Г.В. Янова, Т.З. Малиновская, Н.А. Земляная, О. Ю. Христенко, А.А. Стрелис // Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – М.: Издательство БИНОМ, 2003 – С. 263.
209. Стрельцов В. П. Техника, варианты и результаты применения прецизионной резекции легкого при туберкулезе и других заболеваниях // В кн. Органощадящие оперативные вмешательства во фтизиопульмонологии. – 1989. - С. 12-16.
210. Стрельцов В. П., Чефранов В.С. и др. Хирургическое лечение распространенного туберкулеза легких в современных условиях. - В кн.: Вопросы хирургии туберкулеза легких. - М. - 1978. - С. 12-19.
211. Стрельцов В.П., Соколова Г.Б., Перельман М.И. Хирургическое лечение больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis* // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: Издательство БИНОМ, 2003. - С. 285.
212. Ташпулатова Ф. К., Мухамедиев И. К., Абдуразакова З. К., Долгушева Ю. В. Частота и характер лекарственных осложнений от химиопрепаратов у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких // Медицина:

- вызовы сегодняшнего дня: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Москва, январь 2016 г.). — М.: Буки-Веди, 2016. — С. 50-53.
213. Терешин В.С. Методика химиотерапии у послеоперационных больных с лекарственной устойчивостью МБТ до операции: Дис. ... канд. мед.наук. — М., 1994. — 140 с.
214. Тестов, В.В. ШЛУ ТБ в Европейской части Российской Федерации. / В.В. Тестов, И.А. Васильева, В.А. Пузанов, А.Г. Самойлова, В.В. Пунга // ERJ. — 2016.- Т. 48. - №60.
215. Тихонов В.С. Резекция легких в комплексном лечении больных с впервые выявленными формами туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.
216. Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - Т. 95. - № 10. - С. 63-68.
217. Томен К. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по. Вопросы и ответы. / К. Томен; [пер. с англ. Т. Фриден]. - 2-ое издание. - Женева: ВОЗ, - 2006. - 387 с.
218. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. Молекулярная генетика микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 2. — С.43-45.
219. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. Молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий: обзор литературы // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 6. — С.48-49.
220. Тункель С.Я. Эффективность лечения искусственным пневмотораксом и течение пневмоплевритов. // Проблемы туберкулеза. — 1938. - №7-8. — С.78-81.
221. Филинчук О. В. Факторы риска, ассоциированные с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом //Дис. ... д-ра мед наук. — Новосибирск, 2011. — 306с.

222. Фирсова В.А., Полуэктова Ф. Г., Рыжова А.П. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у подростков // Пробл. туб. - 2005. - № 7. - С. 25-28.
223. Фирсова, В.А. Роль метода биологических микрочипов в определении устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину у подростков с активным туберкулезом легких. / В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова, А.В. Кузьмин, Л.Н. Черноусова. // Пробл. туб. - 2006. - № 8. - С. 28-30.
224. Флэтчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. / Р. Флэтчер, С. Флэтчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 2004. - 347 с.
225. Фролов Г.А., Попкова Н.Л., Калашников А.В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2002. - №7. – С. 15-18.
226. Хейфец Л.Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Пробл. туберкулеза – 2004. – № 5. – С. 3-6.
227. Хейфец, Л. Б. Современные принципы обеспечения биобезопасности в туберкулезных диагностических лабораториях / Л. Б. Хейфец, Дж. Ричмонд // Молекулярная медицина: научно-практический журнал. - 2006. - № 3. - С. 52-57.
228. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Корнев А.А. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями // Пробл. туб. - 1996. - № 6. - С. 42-44.
229. Хоменко А.Г. Стратегия DOTS и ее распространение в России // Пробл. туб. - 1999. - № 1. - С. 4-8.
230. Хоменко А.Г., Авербах М.М., Александрова А.В. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей. М., 1988.
231. Хоменко А.Г., Голышевская В.И, Корнеев М.В. и др. Распространенность и микробиологическая характеристика штаммов

- Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью // В сборнике: Туберкулез. – 1999. - № 1. – С. 1-6.
232. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. и др. Диагностика, клиника и тактика лечения остропрогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях // Пробл. туб. - 1999. - № 1. - С. 22-27.
233. Хоменко, А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России. / А.Г. Хоменко. // М.: РМЖ. - 1998. - Т. 6. - № 17. - С. 5.
234. Чанг С., Ю М., Бай К. и соавт. Резекция легких при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Тайване // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». – 2006. - №2. – выпуск 1. – С. 100-106.
235. Черноусова, Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции: методическое пособие для врачей (сокращенный вариант). / Л.Н. Черноусова. // М.: Нью-Терра, Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 11. - С. 58-67.
236. Черноусова, Л.Н. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции: методическое пособие для врачей № УМО-17-28248 от 12.07.2011. / Л.Н. Черноусова, Э.В. Севастьянова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова. - М.:, 2011. – 52 с.
237. Чешик В.Г и соавт. Интраплевральные одномоментные торакопластики как метод коррекции плевральной полости при обширных резекциях легкого // V Съезд фтизиатров Белоруссии. – 1989. – С. 269-270.
238. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Осадчая О.А. и др. Новая эра пневмоторакса в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М: БИНОМ, 2003г. - С. 266.
239. Чуканов В.И. Клиническое значение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза // Научные труды (к 75-летию

- ведущего противотуберкулёзного учреждения г. Москвы). (Сб. трудов. Под ред. Литвинова В.И) - М., 2001. - С. 117-123.
240. Чуканов В.И. Проблемы лечения туберкулеза легких // Пробл. туб. - 1997. - № 5. - С. 17-19.
241. Чуканов В.И., Готовцева А.И. Течение фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких //13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Приложение к журналу «Пульмонология», 2003. - С. 295.
242. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Наумов В.Н. Особенности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Кубанский научный медицинский вестник. - № 4 - 2001. - С. 23-25.
243. Шайхаев А.Я., Наумов В.Н. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких при полирезистентности возбудителя // Пробл. туб. - 2000. - № 4. - С. 24-26.
244. Шайхаев А.Я., Наумов В.Н., Селина Л.Г., Газалиев М.Г. Характеристика патогенной микрофлоры у хирургических больных с MDR туберкулёзом // Кубанский научный мед.вестник. - 2001. - № 4. - С.55-58.
245. Шайхаев А.Я., Васильева И.А., Асанов Б.М. и соавт. Частота выявления и особенности хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Материалы IV научно – практической конференции фтизиатров Дагестана. – Махачкала. - 2006. – С. 58-60.
246. Шайхаев А.Я., Наумов В.Н., Проходцов Д.Н. Об эффективности хирургического лечения больных при лекарственно-устойчивом туберкулёзе лёгких // Научные труды (к 75-летию ведущего противотуберкулёзного учреждения г. Москвы). Сб. трудов под ред. Литвинова В.И. – М., 2001.- С. 170-171.

247. Шайхаев А.Я., Проходцов Д.Н. Характеристика МБТ у хирургических больных, полученных из различного диагностического материала // X Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - СПб. - 2000. - С. 9.
248. Шалайко Т.А., Лопаткина З.М., Одинец В.С. Химиотерапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза легких в комплексе с коллапсотерапией // В кн. Химиотерапия туберкулеза. - М., 2000. - С. 75-76.
249. Шалдыбин Г. П. Эффективность резекции легких у больных туберкулезом и судьба неоперированных больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
250. Шерстнева Т.В. Немедикаментозные резервы повышения эффективности лечения в стационаре // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: БИНОМ, 2003. - С. 250.
251. Шилова М.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в российской федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения // Медицинский алфавит. 2016. Т. 2. № 18 (281). С. 5-12.
252. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в России и влияющие на нее факторы // Дезинфекционное дело. 2017. № 1 (99). С. 69-70.
253. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2010 году: монография. / М.В. Шилова. - М.:, 2012. - 224 с.
254. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году: монография. / М.В. Шилова. - М.:, 2014. - 240 с
255. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации, в мире и организация противотуберкулезной помощи в России. / М.В. Шилова. // Эпидемиология, гигиена и санитария. - 2011. - № 2. - С. 15-29.

256. Шлаин Б.И. Резекция легких у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 1973. – 23 с.
257. Шмелев Н.А. Пределы химиотерапии при туберкулезе легких и показания к хирургическому лечению // Пробл. туб. – 1962. - № 6. – С. 23-28.
258. Шмелев Н.А. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. / Н.А. Шмелев, Э.С. Степанян. - М.: Медгиз, 1977. - 280 с.
259. Шнитцер Р. Д., Грунберг Э. Устойчивость микроорганизмов к лекарственным веществам / Пер. с англ. и предисл. проф. В. А. Шорина. - Москва: Изд-во иностр. лит., 1960. - 466 с. Доп. тит. л.: Drugresistanceofmicroorganisms. Robert J. Schnitzer, Emanuel Grunberg. New York, Acad. press, 1957.
260. Шулутко М. Л. Хирургическое лечение туберкулеза легких (опыт и перспективы) // Пробл. туб. – 2001. - № 2. - С. 25-28.
261. Шулутко М.Л., Мотус И.Я., Гринберг Л.М. Пути повышения эффективности резекций легкого при туберкулезе // IV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов. – Йошкар-Ола. – 1999. – С. 174.
262. Эйнис В.Л., Лемберский И., Добровольская Т.С. Практика лечебного пневмоторакса в Москве. // Проблемы туберкулеза. – 1940. - №11. – С. 82 – 87.
263. Эпштейн А. М. Отдаленные результаты частичных резекций легких и пневмонэктомий, выполненных по поводу различных форм туберкулеза легких в условиях исправительно-трудовых учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991.
264. Яблонский П.К. Материалы доклада III-го Международного конгресса по кардиоторакальной хирургии, Санкт - Петербург, 28 июня 2013г. электронная версия:[http://thoracic.ucoz.ru/ITOGI/School/TB\\_surgery.pdf](http://thoracic.ucoz.ru/ITOGI/School/TB_surgery.pdf).

265. Ягудина Р.И. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин. // Фармакоэкономика. - 2012. - Т. 5. - № 4. - С. 3-8.
266. Abdelaal A. et al. Genotypic detection of rifampicin and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains by DNA sequencing: a randomized trial // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. - 2009, 8:4. doi:10.1186/1476-0711-8-4.
267. Ahmad N. et al. Management and treatment outcomes of MDR-TB: results from a setting with high rates of drug resistance. *JTuberc*. 19, 1109–1114 (2015).
268. Akshata J. S. & Chakrabarthy, A. Management of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) - Monitoring is the key to successful outcome. *J Chest Dis Tuberc*. 65, 447–450 (2016).
269. Alangaden, G.J., Kreiswirth, B.N., Aouad, A., Khetarpal, M., Igno, F.R., Moghazeh, S.L., Manavathu, E.K., Lerner, S.A. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother*. - 1998. – Vol 42. - P.1295 - 1297.
270. Alcaide F., Pfyffer G. E., Telenti A. Role of *embB* in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. – Vol. 41. № 10. – P. 2270 – 2273.
271. Alexander G.R. and Biccard B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 49: 823–828.
272. Almeida Da Silva PE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2011, Jul;66(7), pp. 1417-30.

273. American Thoracic Society/Centers for Disease Control, Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. // *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–62.
274. Andre E. et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23. - № 3. – P. 167-172.
275. Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – Vol. 307. – P. 223 - 227.
276. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014. <https://amr-review.org>.
277. Avong Y. K. Doing no harm? Adverse events in a nationwide cohort of patients with multidrug resistant tuberculosis in Nigeria / Y.K. Avong, P. Isaakidis, S. G. Hinderaker, R. Van den Bergh, E. Ali, B.O. Obembe, E. Ekong, C. Adebamowo, N. Ndembu, J. Okuma // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – №3. – e0120161 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.0120161.
278. Barker W. Thoracoplasty // *Chest Surg. Clin. N. Am.* – 1994. – Vol. 4. - №3. – P. 593-615.
279. Bastian I., Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis // *Drugs*. - 1999. - Vol. 58. - №4. - P.633-661.
280. Bazira J. Use of the GenoType®MTBDRplus assay to assess drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in rural Uganda / J. Bazira, B.B. Asiimwe, M.L. Joloba, F. Bwanga, M.I. Matee // *BMC Clinical Pathology*. – 2010. – Vol. 10 (5). – P. 1472-1476.
281. Bendayan D., Hendler, A., Polansky, V. & Weinberger, M. Outcome of hospitalized MDR-TB patients: Israel 2000–2005. *J Clin Microbiol.* 30, 375–379 (2011).

282. Benson W.M., Stefko P.L., Roe M.D. // *Am. Rev. Tuberc.* – 1952. – Vol. 65. – P. 376-391.
283. Bernshtein J., Lott W.A., Steinberg B.A., Yale H.L. // *Am. Rev. Tuberc.* – 1952. – Vol. 65. – P. 357-364.
284. Bhushan B. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan, R. Chander, N.C. Kajal, V. Ranga, A. Gupta, H. Bharti // *Indian J Tuberc.* – 2014. – Vol. 61 – №4. – P. 318–24.
285. Bickford B., Ronald F. A critical review of the results of lung resection for pulmonary tuberculosis // *Thorax.* – 1957. – Vol. 2. – P. 2.
286. Biuković Goran, Basak Sandip et al. Variations of Subunit  $\epsilon$  of the *Mycobacterium tuberculosis* F1Fo ATP Synthase and a Novel Model for Mechanism of Action of the Tuberculosis Drug TMC207 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* - 2012. - Vol. 57. - № 1. – P. 168-176.
287. Blakemore R. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF Assay / R. Blakemore, E. Story, D. Helb, J. Kop, P. Banada et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48 (7). – P. 2495–2501.
288. Bloss E. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 / E. Bloss, L. Kuksa, T.H. Holtz, V. Riekstina, V. Skripconoka, S. Kammerer // *Int J Tub Lung Dis.* – 2010. – №14. – P. 275–281.
289. Branscheid D., Albrecht C.M., Diemel K.D. Surgical therapy of pulmonary tuberculosis // *Internist (Berl).* – 2003. - Vol. 44. - №11. – P. 1406-1412.
290. Brossier F. et al. Comparative study of enzymatic activities of new KatG mutants from low- and high-level isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis.* – 2016. - Vol.100. - P. 15 - 24.
291. Brossier F. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates / F. Brossier, N. Veziris, A. Aubry, V. Jarlier, W. Sougakoff // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – N. 5. – P. 1683-1689.

292. Brunello F. Reliability of the MB/BacT system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates to antituberculosis drugs / F. Brunello, R. Fontana // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 872-873.
293. Brust J. C. M., Gandhi, N. R., Carrara, H., Osburn, G. & Padayatchi, N. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000–2003. *J Tuberc.* 14, 413–419 (2010).
294. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y. et al. Evolution and transmission of drug resistant tuberculosis in a Russian population // *Nat. Genet.* - 2014. – Vol. 46. – P. 279.
295. CDC. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital - Florida // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 1990. – N. 39. – P. 718-722.
296. CDC. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 1991. – N. 40. – P. 585-591.
297. CDC. Evaluation of a directly observed therapy short-course strategy for treating tuberculosis in Orel oblast, Russian Federation, 1999-2000 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2001. – N. 50. – P. 204-206.
298. Cegielski J. P. et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Relation to Treatment and Initial Versus Acquired Second-Line Drug Resistance. *Clin Infect Dis.* 62, 418–430 (2016).
299. Central Intelligence Agency. The global infectious disease threat and its implications for the United States. 1999. [www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99&17d.html](http://www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99&17d.html).
300. Champoux James J. DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism // *Annual Review of Biochemistry.* – 2001. - Vol. 70. – P. 369-413.
301. Chan E.D. Current medical treatment for tuberculosis / E.D. Chan, M.D. Iseman // *BMJ.* – 30 Nov 2002. – Vol. 525. – P. 1282-1286.

302. Charles M. et al. Treatment outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis in post-earthquake Port-au-Prince, Haiti. *J Trop Med.* 91, 715–721 (2014).
303. Chiang C.Y., Yu M.C., Bai K.J., Suo J., Lin T.P., Lee Y.C. Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5. - №3. – P. 272-277.
304. Chung-Delgado K., Revilla-Montag A., Guillen-Bravo S. & Bernabe-Ortiz A. Weight variation over time and its relevance among multidrug-resistant tuberculosis patients. *J Infect Dis.* 23, 20–24 (2014).
305. Cohn M.L. Combined drug treatment of tuberculosis, I: Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro / M.L. Cohn, G. Middlebrook, W. Jr. Russell // *J. Clin. Invest.* – 1959. – N. 38. – P. 1349-1355.
306. Cox H. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *PLoS ONE Electron Resour.* 2, e1126, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001126> (2007).
307. Crofton J., Mitchinson D.A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis // *Br. Med. J.* – 1948. – Vol. 2. – P. 1009 - 15.
308. Damasceno G. S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil / G. S. Damasceno, L. Guaraldo, E. M. Engstrom, M. M. T. Filha, R. S. Santos, A. G. G. Vasconcelos, S. Rozenfeld // *Clinics.* – 2013. – Vol. 68. – №3. – P.329–337.
309. Deoghare S. Bedaquiline: a new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Indian J Pharmacol.* - 2013. – Vol. 45. - № 5. – P. 536-537.
310. Dheda K. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet.* 375, 1798–1807 (2010).

311. Dillon N.A., Peterson N.D., Rosen B.C., Baughn A.D., Pantothenate and pantetheine antagonize the antitubercular activity of pyrazinamide // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. – Vol. 58. – P. 7258 - 7263.
312. Dolgusev O. et al. Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova. *Public Health Action.* 4, S64–S66 (2014).
313. Domagk G, Behnisch R, Schmidt HS et al. Über eine neue gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. *Naturwissenschaften* 1946; 33: 315.
314. Domagk J., Offe H.A., Seifken W. // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1952. – Bd 77. – S. 573-578.
315. Dravniece G, Cain KP, Holtz TH, Riekstina V, Leimane V, Zaleskis R. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2009. – Vol. 34. - P. 180–83.
316. Drobniewski F., Hutchinson D.C.S. Multiple-drug-resistant tuberculosis // *Baillieres Clin. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 5. - № 2. - P. 243-268.
317. Drobniewski F., Eltringham I., Graham C. et al. A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK // *Thorax.* - 2002. - Vol. 57. - № 9. - P. 810-816.
318. Drug resistance of microorganisms. Robert J. Schnitzer, Emanuel Grunberg. New York, Acad. press, 1957.
319. Duraisamy, K. et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population based study in Kerala, India. *Ann Am Thorac Soc.* 11, 712–718 (2014).
320. Eker B. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis.* 14, 1700–1706 (2008).
321. Elliott E., Draper H., Baitsiwe P. & Claassens M. Factors affecting treatment outcomes in drug-resistant tuberculosis cases in the Northern Cape, South Africa. *Public Health Action.* 4, 201–203 (2014).

322. Eltringham I.J., Drobniewski F. Multiple drug resistant tuberculosis: aetiology, diagnosis and outcome // Br. Med. Bull. - 1998. - Vol. 54. - № 3. - P. 569-578.
323. Espinal M.A. The global situation of MDR-TB // Tuberculosis (Edinb). -2003. - Vol. 83. - № 1-3. - P. 44-51.
324. Farley J. E. et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of South African patients with high HIVprevalence. PLoS ONE Electron Resour. 6, e20436, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020436> (2011).
325. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenza // British Journal of Experimental Pathology. – 1929. - Vol.10. - №3. – P. 226–236.
326. Forlanini C. Deutsche Medizinische Wocheschrifs, 1906. Tuberculosis 1934; 16:121.
327. Fox W. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications / W. Fox, G.A. Ellard, D.A. Mitchison // J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 2. – P.231-279.
328. Francesc Coll, Jody Phelan, Grant A. Hill-Cawthorne et al. Genome-wide analysis of multi- and extensivelydrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. J. Nature Genetics. 2018, <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0029-0>.
329. Franke M. F. et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. Clin InfectDis. 46, 1844–1851 (2008).
330. Freixinet J. G., Rivas J.J., Rodriguez D., Castro F. et al. Role of surgery in pulmonary tuberculosis // Med. Sci. Monit. – 2002. - Vol. 8. - №12. – P.782-786.
331. Freixinet J. Surgical indications for treatment of pulmonary tuberculosis // World. J. Surg. – 1997. - Vol. 21. - №5. P. 475-479.

332. Frieden T. K. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. *Epidemiology and clinical out comes* / T.K. Frieden, L.F. Sherman, K.L. Maw et al. // *JAMA*. – 1996. – N. 276. – P. 1229-35.
333. Friedman et al. Negative impact of antibiotic resistance // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2016. - Vol.22. - №5. – P.416-422.
334. Galie N., Marica C., Posea R., Tabacu E. Current indications of surgical treatment in lung tuberculosis // *Pneumologia*. – 2003. - Vol.52. - №1. – P. 65-68.
335. Gandhi N. R. et al. Risk factors for mortality among MDR- and XDR-TB patients in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc LungDis*. 16, 90–97 (2012).
336. Gegia M., Kalandadze, I., Kempker, R. R., Magee, M. J. & Blumberg, H. M. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis*. 16, 391–396 (2012).
337. Gholami K. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients / K. Gholami, E. Kamali, M. Hajiabdolbaghi, G. Shalviri // *Pharmacy Practice*. – 2006. – Vol.4. – №3. – P.134–138.
338. Gilchrist Ebenezer. *The Use of Sea Voyage in Medicine and Particularly in a Consumption with Observations on that Disease*. T. Cadell, in the Strand, London, 1771, 308p.
339. Gimferrer J.M., Mestres C.A. // Role of surgery in drug-resistant pulmonary tuberculosis. - *Asian Cardiovasc Thorac Ann*.- 2005. - Vol.13. - №3. – P. 201-202.
340. Gler M. T. et al. Weight gain and response to treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *J Trop Med*. 89, 943–949 (2013).
341. Gninafon M. Formation du personnel dans le cadre du Programme National Contre la Tuberculose // *Abstr. 30th IUATLD World Conf. lung Health, Madrid, 14-18 Sept., 1999* // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. – 1999. – Vol. 3, № 9, Suppl. 1. – P.11-12.

342. Gulbay B. E. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis / B. E. Gulbay, O. U. Gurkan, O. A. Yildiz, Z. P. Onen, F. O. Erkekol, A. Baççioğlu, T. Acican // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1834–42.
343. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – P. 2979–2981.
344. Hastings J, Storks R. A case of tuberculosis excavation of the left lung treated by perforation of the cavity through the walls of the chest. London: Wilson and Ogilvy, 1844.
345. Hawkins, J. Antibacterial susceptibility tests: mycobacteria / J. Hawkins, R. Wallace, B. Brown // In.: *Manual of clinical microbiology* (ed. A. Balows et al.), Washington. – 1991. – P. 1138-1152.
346. Heifets L., Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1989. – Vol. 33. - №8. – P. 1298-1301.
347. Herr J. et al. Cyclic peptide antibiotic similar to viomycin, produced by *Streptomyces capreolus* NRLL 2773 // 140<sup>th</sup> Am. Chem. Soc. Meet. Abstracts of papers. Chicago, Sept. 1961. – P 49C.
348. Hicks R. M. et al. Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV coinfecteds children. *J Tuberc.* 18, 1074–1083 (2014).
349. Hirano K, Takahashi M, Kazumi Y, et al. Mutation in *pncA* is a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Tubercle and Lung Disease: the Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* – 1997. Vol. 78. - № 2. – P. 117 – 122.

350. Hutchison D.C.S., Drobniewski F.A., Milburn H.J. Management of multiple drug-resistant tuberculosis // *Respiratory Medicine*. - 2003. - Vol. 97. - № 1.-P. 65-70.
351. Iseman M.D. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21<sup>st</sup> century // *Chemotherapy*. - 1999. - № 45. - Suppl. 2. – P. 34-35.
352. Iseman M.D. Management of multidrug-resistant tuberculosis // *Chemotherapy*. - 1999. - Vol.45. - Suppl. 2. - P.3-11.
353. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *N Engl J Med* 1993; 329:784–91.
354. Islam M.M., Hameed H.M., Mugweru J. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. *J Genet Genomics*. 2017, 44(1): pp. 21-37.
355. Jacobus H.C. Endopleurale operationen unter der leitung des thorakoskops. *Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch* 1915; 35:1–35.
356. Jacobus HC. The cauterization of adhesions in artificial pneumothorax therapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1922; 6: 871–97.
357. Jacobus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34:289 – 96.
358. Jacoby G. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents / G.Jacoby, G. Archer // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 601-612.
359. Jain K., Desai, M., Solanki, R. & Dikshit, R. K. Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 5, 145–149 (2014).
360. James Carson, 1820. In: Moriston Davies, *Pulmonary Tuberculosis. Medical and Surgical Treatment*, London, 1933.
361. Javadi M. R. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors / M.R. Javadi, G. Shalviri, K. Gholami, J. Salamzadeh, G. Maghooli, S.M. Mirsaedi // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2007. – Vol.16. – №10. – P. 1104–10.

362. Jeon D. S. et al. Survival and predictors of outcomes in non-HIV-infected patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *JTuberc.* 13, 594–600 (2009).
363. Jereb E.A. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates / E.A. Jereb, D.R. Burwen, S.W. Dooley et al. // *J. Infect. Dis.* – 1993. – N. 168. – P. 1219-1224
364. Kang MW, Kim HK, Choi YS, et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1597–602.
365. Kempker R. R. et al. Acquired Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 21, 992–1001 (2015).
366. Khaliaukin A. et al. Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel Region, Republic of Belarus. *Public Health Action.* 4, S24–S28 (2014).
367. Kim H.J., Kang C.H., Kim Y.T. et al. // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. -28. - № 3. – P. 576-580.
368. Kir A., Inci I., Torun T., Atasalihi A., Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006 . - Vol. 131. – P. 693-696.
369. Kir A., Tahaoglu K., Okur E., Hatipoglu T. Role of surgery in multi-drug-resistant tuberculosis: results of 27 cases // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. - Vol. -12. - №4. – P. 531-534.
370. Koch A., Mizrahi V. and Warner D.F. The impact of drug resistance on *Mycobacterium tuberculosis* physiology: what can we learn from rifampicin? // *Emerging Microbes and Infections.* – 2014. – Vol.3. - e17.; <https://www.nature.com/articles/emi201417>.
371. Krüüner Annika, Jureen Pontus, Levina Klavdia, Ghebremichael Solomon, Hoffner Sven. Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-

- Resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2003. – Vol. 47. - №9. – P. 2971 - 2973.
372. Kuaban, C. et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *J Tuberc.* 19, 517–524 (2015).
373. Kuksa, L. et al. Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: Trends, characteristics and treatment outcomes. *PublicHealth Action.* 4, S47–S53 (2014).
374. Kurbatova E. V. et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plusprojects. *Tuberculosis.* 92, 397–403 (2012).
375. Kurniawati F. Adverse drug reaction of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic / F. Kurniawati, S. A. S. Sulaiman, S. W. Gillant // *Int J Pharm Life Sci.* -2012. – Vol. 3. – №1. – P. 1331–38.
376. Kurosawa H. Studies on the antibiotic substances from actinomyces. XXIII. The isolation of an antibiotic produced by a strain of streptomyces “K 300” // *J .Antibiot. Ser. B.* - 1952. - Vol. 5. – P. 682.
377. Kushner S., Dalalian H., Sanjuro J.L. et al. The synthesis of pyrazinamides and related compounds// *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – Vol. 74. – P. 3617 - 3621.
378. Kvasnovsky C. et al. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: High mortality in HIV-negative and HIV-positivepatients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 57, 146–152 (2011).
379. Kwak N. et al. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis. *J Tuberc.* 19, 525–530 (2015).
380. Lalloo U.G., Naidoo R., Ambaram. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis // *A. Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2006. - № 12. - Suppl. 3. – P. 179-85.
381. Lalor M. K. et al. Risk factors associated with default from multi- and extensively drug-resistant tuberculosis treatment, Uzbekistan: a retrospective

- cohort analysis. PLoS ONE Electron Resour. 8, e78364, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078364> (2013).
382. Larsen M.H. et al. Overexpression of inhA, but not kasA, confers resistance to isoniazid and ethionamide in Mycobacterium smegmatis, M. bovis BCG and M. tuberculosis // Mol. Microbiol. - 2002. – Vol. 46. – P.453 - 466.
  383. Laserson K. F. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis // J. Tuberc. – 2005. – Vol. 9. – P. 640–645.
  384. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis // Lancet. –1946. - Vol. 1. – P. 115.
  385. Leimane V. et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet. 365, 318–326 (2005).
  386. Libermann D., Moyeux M., Rist N. Experimental antituberculous activity of certain isonicotinic thioamides substituted on the nucleus // Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de L'Academie des Sciences. 1956, 242(17):2187-2189.
  387. Lorent N. Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: a prospective cohort study / N. Lorent, O. Sebatunzi, G. Mukeshimana, J. Van den Ende, J. Clerinx // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – №5. – e19566 [Электронный ресурс] – Режим доступа: doi: 10.1371/journal.pone.0019566.
  388. Loveday M. et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. J. Tuberc. 19, 163–171 (2015).
  389. Man MA, Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012; 42: 9–12.
  390. Marais E. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Gauteng, South Africa. Infection. 42, 405–413(2014).

391. Marra F. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens / F. Marra, C.A. Marra, N. Bruchet, K. Richardson, S. Moadebi, R.K. Elwood, J. M. Fitzgerald // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol.11. – №8. – P. 68–75.
392. Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick T.M. Molecular analysis of crossresistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 3192 - 3197.
393. Mayer C, Takiff H. 2014. The Molecular Genetics of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, p 455-478. In Hatfull G, Jacobs W (ed), *Molecular Genetics of Mycobacteria*, Second Edition. ASM Press, Washington, DC. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0009-2013.
394. Mdluli K. et al. Inhibition of a *Mycobacterium tuberculosis*  $\beta$ -ketoacylACP synthase by isoniazid // *Science*. – 1998. – Vol. 280. – P. 1607-1610.
395. Mdluli K.; Ma Zhenkun. *Mycobacterium tuberculosis* DNA Gyrase as a Target for Drug Discovery // *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Infectious Disorders)*. – 2007. – Vol.7. - № 2. – P. 159-168(10).
396. Meressa D. et al. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia—an observational cohort study. *Thorax*. 70, 1181–1188 (2015).
397. Migliori G. B., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M. C.. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is “science” enough to tackle the epidemic? // *European Respiratory Journal*. - 2007. – Vol. 29. - №3. – P. 423-427.
398. Miller A. C. et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *J Tuberc.* 16,891–896 (2012).

399. Mitchinson D.A. Early bactericidal activity and sterilizing activity of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. (Correspondence) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 921.
400. Mitchison D. The action of anti - tuberculosis drugs in short - course chemotherapy/ D. Mitchison // *Tubercle.* – 1985. – Vol. 66. – P. 219 – 225.
401. Mitchison D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* –1998. – Vol. 2. – P. 10 -15;
402. Mohsen T, Zeid AA, Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 194–98.
403. Moore M., Onorato I.M., McCray E. et al. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996 // *JAMA.* - 1997. - Vol. 278. - № 10. - P. 833-837.
404. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363: 474–81.
405. Musser J. Antimicrobial agents resistance in mycobacteria: molecular genetics insights / J. Musser // *Clin. Microb. Rev.* – 1995. – Vol. 8. – P. 496-514.
406. Nachega J. B., Chaisson R. E. Tuberculosis Drug Resistance: A Global Threat // *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. – Vol.36. - №1. – P. S24–S30.
407. Naidoo R. Active pulmonary tuberculosis: experience with resection in 106 cases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: 134–38.
408. Naidoo R., Reddi A. Lung resection for multidrug-resistant tuberculosis // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2005. - Vol. 13. - №2. P. 172-174.
409. Nakajima Y. Surgical treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis cases // *Kekkaku.* - 1997. - Vol. 72. - №1. - P. 25-34.

410. Nakajima Y. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. - 2004. – Vol 105. - №12. - P. 745-750.
411. Nakajima Y. Treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Japan // *Kekkaku*. – 2002. - Vol. 77. - №12. - P. 805-813.
412. Nakano N., Hirayama T., Abe M., Nishimura K., Imachi T. Surgical management of non-tuberculous mycobacteriosis and tuberculosis of the lung // *Kekkaku*. – 2001. – Vol. 76. - №10. – P. 649-656.
413. Nathanson E. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative / E. Nathanson, R. Gupta, P. Huamani, V. Leimane, A. D. Pasechnikov, T. E. Tupasi, K. Vink, E. Jaramillo, M. A. Espinal // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2004. – Vol. 8. – №11. – P. 1382–1384.
414. Niimi S., Kato T., Hayakawa Y., Hirota M., Kako T. Pulmonary surgery for pulmonary lesion with pulmonary tuberculosis or of tuberculosis // *Kyobu Geka*. 2001. - Vol. 54. - №12. – P. 1022-1024.
415. Njire M., Tan, Y., Mugweru, J., Wang, C., Guo, J., Yew, W., Tan, S., Zhang, T., Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: review and update // *Adv. Med. Sci*. - 2016. – Vol. 61. – P. 63 - 71.
416. O'Donnell M. R., Padayatchi, N., Master, I., Osburn, G. & Horsburgh, C. R. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *J Tuberc* 13, 855–861 (2009).
417. Ohno H., Koga H., Kohgo S.. Genetic mechanisms of drug-resistance // *Kekkaku*. - 1998. - Vol. 73. - № 11. - P. 657-663.
418. Okur E., Kir A., Halezeraglu S., Levent Alpay A., Atasalihi A. Pleural tent following upper lobectomies or bilobectomies of the lung to prevent residual air space and prolonged air leak // *Eur. J. cardiothorac. Surg*. – 2001. –Vol. 20. – P. 1012-1015.
419. Oladimeji O. et al. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in

- Nigeria. PLoS ONE Electron Resour. 9, e94393, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094393> (2014).
420. Oliveira O., Gaio, R., Villar, M. & Duarte, R. Predictors of treatment outcome in multidrug-resistant tuberculosis in Portugal. *EurRespir J.* 42, 1747–1749 (2013).
  421. Oppolzer W., Prelog, V. and Sensi P. Konstitution des Rifamycins B und verwandter Rifamycine // *Experientia.* – 1964. - Vol. 20. – P. 336 - 339.
  422. Orki A, Kosar A, Demirhan R, Saygi A, Arman B. The value of surgical resection in patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 222–25.
  423. Park S.K., Kim C.T., Song S.D. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 1998. - Vol. 2. - № 11. - P.877-874.
  424. Park S.K., Lee C.M., Heu J.P., Song S.D. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. - Vol. 6. - №2. – P.143-149.
  425. Park S.K, Kim JH, Kang H, Cho JS, Smego RA Jr. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 170–75.
  426. Park M. M., Davis, A. L., Schluger, N. W., Cohen, H. & Rom, W. N. Outcome of MDR-TB patients, 1983–1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *J Respir.* 153, 317–324 (1996).
  427. Pazarli P., Duman, D. Y., Mocin, O. Y. & Karagoz, T. The effect of smoking on treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Turk Toraks Derg.* 14, 93–97 (2013).
  428. Pestova E. et al. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones // *Peterson Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* - 2000. - Vol. 45. - №5. - P.583–590.

429. Petrov D., Stanoev V., Manolov E. et al. Pleural tent after high partical lung resection-prospective randomized research // *Khirurgia (Sofia)*. – 2003. – Vol. 59. - №5. – P. 11-14.
430. Pfaller, M.A. Application of new technology to the detection, identification, and antimicrobial susceptibility testing of Mycobacteria / M.A. Pfaller // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1994. – N. 101. – P. 329-337.
431. Phuong N. T. et al. Management and treatment outcomes of patients enrolled in MDR-TB treatment in Viet Nam. *Public Health Action*. 6, 25–31 (2016).
432. Picciocchi A., Granone P., Margaritora S., Cesario A., Galetta D. Surgical management of pulmonary tuberculosis // *Rays*. – 1998. - Vol. 23. – №1. – P. 193-202.
433. Pomerantz B.J., Cleveland J.C. Jr., Olson H.K. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2001. - Vol. 121. - № 3. - P. 448-453.
434. Pomerantz M., Brown J.M. Surgery in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Chest Med.* - 1997. - Vol. 18. - № 1. - P. 123-130.
435. Pym Alexander S., Diacon Andreas H., Tan Shen-Jie et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *European Respiratory Journal*. - 2016. – Vol. 47. - №2. – P. 564-574.
436. Quitugua T.N., Seaworth B.J., Weis S.E. Transmission of drug-resistant tuberculosis in Texas and Mexico // *J. of Clin. Microbiology*. - 2002. - 40. - № 8. - P. 2716-2724.
437. Ramaswamy S. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in M. tuberculosis: 1998 update / S. Ramaswamy, J. Musser // *J. Tuberc. Lung Dis.* – 1998. – Vol. 79. – N. 1. – P. 3 – 29.
438. Rattan A. Multidrug - resistant M. tuberculosis: molecular perspectives / A. Rattan, A. Kalia, N. Ahmad // *Emerging Infectious Dis.* – 1998. – Vol. 4. – N. 2. – P. 35 – 38.

439. Raviglione M.C., Gupta R., Dye CM. et al. The burden of drug-resistant tuberculosis and mechanisms for its control // New vistas in therapeutics, from drug design to gene therapy: drug-resistant tuberculosis, from molecules to macro-economics. - 2001. - Vol. 953. - P. 88-97.
440. Riquet M., Souilamas R. Surgery of thoracic and pulmonary tuberculosis and the sequelae of its treatment in adults // Rev. Mal. Respir. – 1997. - Vol. 14. – Suppl. 5. – P. 105-120.
441. Rist N., Grumbach F., Libermann D. F, Libermann D. Experiments on the antituberculous activity of alpha-ethylthioisonicotinamide// Am. Rev. Respir. Dis. – 1959. – Vol. 79. – P. 1-5.
442. Robinson T.D., Barnes D.J. A role for surgery in the management of multi-drug-resistant tuberculosis (MDRTB) // Aust. N. Z. J. Med. – 1998. - Vol. 28 - № 4. - P.473-474.
443. Russell R Kempker, Sergo Vashakidze, Nelly Solomonias, et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2012;12: 157–66.
444. Sagwa E. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia / E. Sagwa, B. van Wyk, A. K. Mantel-Teeuwisse, J. P. Musasa, S. Pal, P. Dhliwayo //Southern Med Review. – 2012. – Vol. 5. – №1. – P. 6–13.
445. Sasano S., Yamamoto H., Otsuka T., Fujita A., Onuki T., Nitta S. Surgical management of multidrug-resistant tuberculosis // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. - Vol. 49. - №2. – P.141-144.
446. Satti H. et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV coinfectdpatients in Lesotho. PLoS ONE Electron Resour. 7, e46943, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046943> (2012).
447. Saugman C. Uber die Anwendung des Kiinstlichen Pneumothorax in der Behandlung der Lungentuberkulose. Z Tuberk 1908; 12:1-20.
448. Schluger N.W. The impact of drug resistance on the global tuberculosis epidemic // Pap. 4th Annu. Meet. Int. Union Against Tubercle Lung Disease. N.

- Amer. Reg. «TB and HIV, Applying Adv.», Chicago, Ill., 25–27 Febr., 1999 // Int. J. Tubercle Lung Disease. – 2000. – Vol. 4, № 2, Suppl. 1. – C.71-75.
449. Scorpio, A., Zhang, Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus // Nat. Med. - 1996. – Vol. 2. – P. 662 – 667.
450. Seddon, J. A., Hesselning, A. C., Willemse, M., Donald, P. R. & Schaaf, H. S. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. Clin Infect Dis. 54, 157–166 (2012).
451. Segala Elena, Sougakoff Wladimir, Nevejans-Chauffour Aurelie, Jarlier Vincent, Petrella Stephanie. New Mutations in the Mycobacterial ATP Synthase: New Insights into the Binding of the Diarylquinoline TMC207 to the ATP Synthase C-Ring Structure // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2012. – Vol. 56. - № 5– P. 2326-2334.
452. Sensi P., Margalith P., Timbal M.T. // Farmaco. – 1959. – Vol. 14. – P. 146-147.
453. Shah N. S. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993–2007. JAMA. 300, 2153–2160 (2008).
454. Shi D., Li L., Zhao Y., Jia Q., Li H., Coulter C., Jin Q., Zhu, G. Characteristics of *embB* mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Henan // China. J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 2240 - 2247.
455. Shin S. S. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia / S.S. Shin, A.D. Pasechnikov, I.Y. Gelmanova, G.G. Peremitin, A.K. Strelis, S. Mishustin, A. Barnashov, Y. Karpeichik, Y.G. Andreev, V.T. Golubchikova, T.P. Tonkel, G.V. Yanova, A. Yedilbayev, M.L. Rich, J.S. Mukherjee, J.J. Furin, S. Atwood, P.E. Farmer, S. Keshavjee // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. – №12. – P. 1314–1320.
456. Shin S. S. et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia //Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Oct; 10(10) : 1183.

457. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, Toishi M, Onda T. Experience with pulmonary resection for extensively drug-resistant tuberculosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1075–78.
458. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, Tominaga Y, Kariatsumari K, Onda T. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1180–84.
459. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2004. - Vol. 128. - №4. – P. 523-528.
460. Shitrit D., Bendayan D., Saute M., Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection // *Thorax.* – 2004. - Vol. 59. - №1. – P. 79-80.
461. Sipit T., Calisir H., Tastepe J. et al. Surgical approach to multiresistant pulmonary tuberculosis in Ankara Turkey // *Surgery of tuberculosis. Abstracts Moscow international conference.* – 1997. – P. 125-126.
462. Snider D.E. The global threat of drug-resistant tuberculosis / D.E. Snider // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – N. 338. – P. 1689-1690.
463. Solotorovsky M., Gregory F.J., Isonson E.J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemoter.* – 1993. – Vol. 79. – P. 563-555.
464. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007; 62: 416–21.
465. Sreevatsan S. et al. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from diverse geographic localities // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1996. – Vol.40. - N4. – 1024 – 1026.
466. Sreevatsan S., Stockbauer K.E., Pan X.I. et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: critical role of embB mutations // *Antimicrob. Agents Chemoter.* – 1997. – Vol. 41. – P. 1677 -1681.

467. Sumitomo S. Treatment of multi drug resistant tuberculosis // *Nippon Rinsho*. - 1998. - Vol. 56. - № 12. - P. 3171-3175.
468. Sung S.W., Kang C.H., Kim Y.T. et al. Surgery increased the chance of in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1999.-Vol. 16. - № 2. - P. 187-193.
469. Suzuki Y., Katsukawa C., Tamaru A., Abe C., Makino M., Mizuguchi Y., Taniguchi H. Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene // *J. Clin. Microbiol.* - 1998. Vol. – 36. – P. 1220 -1225.
471. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations the review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill, May 2016. <https://amr-review.org>.
472. Tahaoglu K., Torun T., Sevim T., Atac G., Kir A. et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - Vol. 19. - №3. – P.208-210.
473. Takayama K., Kilburn J.O., Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1989. – Vol. 33. – P. 1493 - 1499.
474. Takeda S., Maeda H., Hayakawa M. et al. Current surgical intervention for pulmonary tuberculosis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. - №3. – P. 959-963.
475. Takiff, H.E., Salazar, L., Guerrero et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* *gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1994. – Vol. 38. – P. 773 - 780.
476. Tamimi T., Hankins J., Miller J. et al. The value of thoracoplasty before extensive unilateral resection for pulmonary tuberculosis // *Am. Surg.* – 1976. – Vol. 42. - № 1.– P. 71-74.
477. Tang S. et al. Risk factors for poor treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: retrospective multi-center investigation. *PLoS ONE*

- Electron Resour. 8, e82943, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082943> (2013).
478. Telenti A., Philipp W.J., Sreevatsan S. et al. The emb operon, a unique gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol // Nat. Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 567 - 570.
  479. Telzak E.E., Chirgwin K.D., Nelson E.T. et al. Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 1999. - Vol. 3. - № 4. - P. 337-343.
  480. Thomas J.P., Baughn C.O., Wilkinson R.G. and Shepherd R.G. A New Synthetic Compound with Antituberculous Activity in Mice: Ethambutol (Dextro-2, 2' - (Ethylenediimino)-di-1-Butanol) // American Review of Respiratory Disease. – 1961. - Vol. 83. - № 6. - P. 891–893.
  481. Tortoli E. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / E. Tortoli, C. Russo, C. Piersimoni et al. // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 40 (2). – P. 442–447.
  482. Torun T. Side effects associated with the treatment of multi-drug resistant tuberculosis / T. Torun, O. Gungor, I. Ozmen, Y. Bolukbasi, E. Maden, B. Bicakci // Int J Tuberc Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 1373–7.
  483. Traore H., Fissette K., Bastian I., Devleeschouwe M., Portaels F. Detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from diverse countries by a commercial line probe assay as an initial indicator of multidrug resistance // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2000. - Vol. 4. - № 5. – P. 481–484.
  484. Treasure R.L., Seaworth B.J. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1405–07.
  485. Tsukamura M., Mizuno S. Cross-resistance Relationships among the Aminoglycoside Antibiotics in *Mycobacterium tuberculosis*. First Published Online: 01 June 1975, Microbiology 88: 269-274. doi:10.1099/00221287-88-2-269.  
<http://mic.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/00221287-88-2-269>.

486. Tsuyuguchi I. Immunotherapy for MDR-TB (multi-drug resistant tuberculosis)-its feasibility // Kekkaku. - 1999. - Vol. 74. - № 6. - P. 479-491.
487. Tsuyuguchi K. Multidrug-resistant tuberculosis. Additional comment: primary multidrug-resistant tuberculosis—diagnosis and treatment // Kekkaku. - 1998. - Vol. 73. - № 11. - P. 687-690.
488. Umezawa H., Ueda M., Maeda K. et al. Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin // J. Antibiot. – 1957. – Vol. 10A. – P. 181-188.
489. Van Altena R. et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000–2009. JTuberc. 19, 406–412 (2015).
490. Van Der Walt M., Lancaster, J. & Shean, K. Tuberculosis case fatality and other causes of death among multidrug-resistant tuberculosis patients in a high HIV prevalence setting, 2000–2008, South Africa. PLoS ONE. 11, e0144249, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144249> (2016).
491. Van Leuven M., De Groot M, Shean K.P. et al. Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis // Ann. Thorac. Surg. - 1997. - Vol. 63. - № 5. - P. 1368-1372.
492. Vaniyev E. V. Side effects of antituberculosis drugs at treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis / E.V. Vaniyev, R.Y. Abdullayev, O.G. Komissarova, I.A. Vasilyeva // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30 (Suppl. 51). – P. 197s.
493. Varaine F. Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries / F. Varaine, M.L. Rich // Medecins Sans Frontiere. – 2013. – P. 37-38.
494. Variations of Subunit  $\epsilon$  of the Mycobacterium tuberculosis F1Fo ATP Synthase and a Novel Model for Mechanism of Action of the Tuberculosis Drug TMC207 / Biukovic, G., Basak, S., Manimekalai et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. - 57(1). – P. 168-176.

495. Vashakidze S. et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. *AnnThorac Surg.* 95, 1892–1898 (2013).
496. Vasuiky Kano. Eine Untersuchung über die Ergebnisse chirurgischer verfahren bei lungen tuberkulose aus 157 Statlichen Sanatorien Japans // *Ztschr. F. Tuberk.* – 1963. – Bd. 119. – H. 5/6. – S. 273-283.
497. Vencevicius V., Serpytis J., Grazelis E. et. al. Surgical approach to lung tuberculosis // *Medicina (Kaunas).* – 2004. - Vol. 40. – Suppl. 1. – P. 142-144.
498. Verma R. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tubercular drugs in a tertiary care hospital of central india: a study of clinical presentations, causality, and severity / R. Verma, G. R. Mahor, A. K. Shrivastava, P. Pathak // *Asian J Pharm Clin Res.* – 2014. – Vol. 7. – №5. – P. 140–143.
499. Vieira D. E. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil / D. E. Vieira, M. Gomes // *J Bras Pneumol.* – 2008. – Vol. 34. – №12. – p. 1049–55.
500. Vilariça A. S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors / A. S. Vilariça, N. Diogo, M. André, J. Pina // *Rev. Port. Pneumol.* – 2010. – Vol. 16. – №3. – P. 431–51.
501. Vilchèze C. et al. Transfer of a point mutation in *Mycobacterium tuberculosis inhA* resolves the target of isoniazid // *Nat. Med.* -2006. – Vol.12. – P. 1027 - 1029.
502. Wada M., Mizutani S., Nakajima Y., Ito K. et al. A case of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cured by the regimen including thiacetazone // *Kekkaku.* – 2007. – Vol. 82. – P. 33-37.
503. Wade M. M., Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 975–994.

504. Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1640–45.
505. Weissberg D. The place of surgery in today's treatment of pulmonary tuberculosis // *Surgery of tuberculosis. Abstracts Moscow international conference.* – 1997. – P. 39-40.
506. WHO Regional Office for Europe consensus paper: The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB, - 2014. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf).
507. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. - Geneva: World Health Organization, - 2016.
508. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance // *Int. J. Tuberc. Lung Disease.* – 1998. – Vol. 2, № 1. – P.72-89.
509. Wilkinson R.G., Shepherd R.G., Thomas J.P., Boughn C. Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – Vol. 83. – P. 2212-2213.
510. Winters, N. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. / N. Winters, G. Butler-Laporte, D. Menzies. // *Eur Respir J.* - 2015. - № 46(5). - 1461-70.
511. Wong, S.Y., Lee, J.S., Kwak, H.K., Via, L.E., Boshoff, H.I., Barry, C.E. Mutations in gidB confer low level streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 2515 - 2522.
512. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_ru.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_ru.pdf?ua=1).
513. World Health Organization, Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13 Geneva, World Health Organization, 2016.

514. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2001.WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2.
515. World Health Organization.Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. - Geneva: World Health Organization, - 2008.
516. World Health Organization.Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. - Geneva: World Health Organization, - 2014. – 448 p.
517. World Health Organization.Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. - Geneva: World Health Organization, - 2009.
518. Wu S. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, Y. Zhang, F. Sun, M. Chen, L. Zhou, N. Wang, S. Zhan //American Journal of Therapeutics. – 2016. – Vol. 23. – № 2. – P. 521–530.
519. Xie B. et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2013; 17: 455–459
520. Xin Yu-Ling. Advanced evaluation on surgical treatment of pulmonary tuberculosis // Surgery of tuberculosis. Abstracts Moscow international conference. – 1997. – P. 77-78.
521. Yang T.W., Park H.O., Jang H.N. et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study // Medicine (Baltimore). - 2017; 96(28): P. 7482.
522. Yano M., Arai T., Inagaki K., Nomura T. Surgically unsuccessful cases with pulmonary tuberculosis // Kekkaku. – 1997. – Vol. 72. - №1. – P. 35-38.
523. Yeager R., Munroe W., Dessau F. Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis // Am. Rev. Tuberc. - 1952. - Vol. 65. – P. 523–534.
524. Yee D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis / D. Yee, C. Valiquette, M.

- Pelletier, I. Parisien, I. Rocher, D. Menzies // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1472–1477
525. Yew W.W. et al. In-vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria// *J. Antimicrob. Chemother.* – 1994. – Vol. 34. – P. 343-351.
526. Zaunbrecher M.A., Sikes R.D., Metchock B., Shinnick T.M., Posey, J.E. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferaseeis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 2009. - Vol. –106. – P. 20004 - 20009.
527. Zhang S., Chen J., Shi W., Liu W., Zhang W., Zhang Y. Mutations in panD encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg. Microbes Infect.* - 2013. – Vol. 2. – P. e34.
528. Zhang S. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis druginduced liver injury: A randomized controlled trial / S. Zhang, H. Pan, X. Peng, H. Lu, H. Fan, X. Zheng, G. Xu, M. Wang, J. Wang // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31. – №2. – P. 409–16.
529. Zhang Y. et al. The catalase—peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature.* – 1992. – Vol. – 358. – P. 591–593.
530. Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhang, W. W. Yew // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2009. – T. 13. – № 11. – C. 1320-1330.
531. Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid / Y. Zhang, M. M. Wade, A. Scorpio, H. Zhang, Z. Sun // *J Antimicrob Chemother.* – 2003. – T. 52. – № 5. – C. 790-795.
532. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets / Y. Zhang // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – T. 45. – № – C. 529-564.

533. Zhao L. L. Prevalence and molecular characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hunan, China / L. L. Zhao, Y. Chen, Z. N. Chen, H. C. Liu, P. L. Hu, Q. Sun, X. Q. Zhao, Y. Jiang, G. L. Li, Y. H. Tan, K. L. Wan // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – T. 58. – № 6. – C. 3475 - 3480.