

На правах рукописи

Анастасов Олег Валерьевич

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
В УСЛОВИЯХ ПРОГРАММЫ DOTS-PLUS**

14.01.17 – хирургия

14.01.16 - фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН

Стрелис Айвар Карлович

канд. мед. наук, доцент

Некрасов Евгений Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН

Дамбаев Георгий Цыренович

доктор медицинских наук, профессор

Величко Светлана Андреевна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

(656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40)

Защита состоится «___»_____2011 г. в___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «___»_____2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



И.В. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из самых значимых проблем в борьбе с туберкулёзом на современном этапе, по мнению большинства специалистов, является лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ). Это связано с небольшим количеством противотуберкулёзных препаратов (ПТП), развитие резистентности к которым существенно снижает эффективность химиотерапии. В свою очередь, это ведёт к накоплению контингентов больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких и создаёт условия для формирования качественно нового резервуара инфекции [Мишин В.Ю. и др. 2002, 2008; Шилова М. В., 2007].

Наибольшую обеспокоенность специалистов вызывает рост заболеваемости туберкулёзом лёгких (ТБЛ), вызванным микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). МЛУ МБТ, то есть устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину, представляет намного более серьёзную опасность, чем случаи моно- либо полирезистентности. Это связано с тем, что изониазид и рифампицин являются не только наиболее сильнодействующими противотуберкулёзными препаратами сегодняшнего дня, но и представляют собой «краеугольный камень» современной химиотерапии туберкулёза [Mitchison D.A., 1985; Kochi A. et al., 1993]. По данным глобального доклада ВОЗ, основанного на информации, поступившей из 114 стран мира, первичная МЛУ МБТ составляет около 4%, а на территории стран бывшего Советского Союза данный показатель выше в 3–6 раз [WHO, 2010].

Ещё в 1997 г. ВОЗ выступила с предупреждением: «Если начнётся эпидемия туберкулёза с МЛУ, нам, возможно, никогда не удастся остановить её». В связи с этим, в 1998 г. эксперты ВОЗ при содействии консорциума международных партнеров начали разработку пилотных проектов по лечению больных МЛУ ТБЛ в ряде стран (Перу, Гаити, Латвия, Эстония), а также в Томской области Российской Федерации. Программа, названная DOTS-PLUS, реализуется под эгидой Комитета Зеленого Света ВОЗ и предусматривает применение индивидуализированных схем химиотерапии, включающих ПТП основного и резервного ряда, стандартизованную систему лабораторного и бактериологического мониторинга, строгую контролируемость и преемственность всего курса лечения на различных его этапах [Iseman M.D., 1998; Kim J.W. et al., 2003].

Результаты, полученные в ходе реализации пилотных проектов, свидетельствуют о высокой эффективности данной программы. К 2007 г. лечение в рамках стратегии DOTS-PLUS получили около 30 тыс. человек в 40 регионах мира. Эффективность лечения составила около 75%, что приближено к ориентирам, установленным ВОЗ [Mitnick C.D. et al., 2003; Chan E.D. et al., 2004; Leimane V. et al., 2005; Johnston J.C. et al., 2009]. В Томской области программа DOTS-PLUS стартовала в 2000 г. К концу 2010 г. по программе DOTS-PLUS было пролечено 1496 пациентов. Полученные результаты

сопоставимы с общемировыми – эффективность лечения составляет около 80%, что оправдывает ожидания экспертов ВОЗ.

Фактор МЛУ МБТ при туберкулёзе лёгких приводит к возрастанию числа деструктивных, распространённых и осложнённых форм заболевания и значительному снижению (до 60–80%) показателей эффективности консервативного лечения [Елькин А.В., 2003; Соколова Г.Б. и соавт., 2006; Мишин В. Ю., 2008]. В связи с этим возрастает роль хирургических методов лечения, что признают как российские учёные [Перельман М.И., 2002; Репин Ю.М., 2007; Отс О.Н., 2011], так и эксперты ВОЗ [Robinson 1998; Iseman M.D., 1999; Pomerantz B.J., 2001]. Однако общая концепция по вопросу применения оперативных вмешательств при МЛУ ТБЛ отсутствует. При том, что большинством отечественных и иностранных исследователей наличие МЛУ МБТ признаётся прямым показанием к хирургическому лечению, подход к показаниям, выбору вида оперативных вмешательств и срокам их выполнения весьма разнообразен. Различные подходы существуют в вопросах предоперационной подготовки, длительности курса химиотерапии до и после операции, схемах назначаемых ПТП. Не однозначно мнение фтизиохирургов и о клинической эффективности операции экстраплевральной торакопластики при МЛУ ТБЛ.

Реализация проектов ВОЗ – DOTS-PLUS в мире проводится с большим успехом, однако сведения об использовании в условиях данной программы хирургии ограничены, не выработана общая тактика и рекомендации по продолжительности пред- и послеоперационной химиотерапии, сроках выполнения операций [Vencevičius V., 2004; Naidoo R., 2005; Somocurcio J.G. et al, 2006; Ormerod P.L., 2007]. Вследствие этого практика использования хирургических методов остаётся недостаточной и требует дальнейшего расширения.

Цель исследования: Изучить роль и возможности хирургических вмешательств в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью у больных хирургического профиля.
2. Уточнить показания к хирургическим вмешательствам и оптимальные сроки их выполнения при туберкулёзе лёгких с множественной лекарственной устойчивостью.
3. Определить характер и продолжительность пред- и послеоперационной химиотерапии больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS.
4. Изучить эффективность хирургического лечения больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS в сравнении с аналогичным показателем у больных лекарственно-чувствительным туберкулёзом лёгких.

5. Проанализировать причины реактиваций специфического процесса в послеоперационном периоде наблюдения у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS.

Научная новизна. Проведён сравнительный анализ социально-эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик течения специфического процесса у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью хирургического профиля. Изучена эффективность хирургического лечения туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS, а также частота и наиболее значимые причины реактиваций специфического процесса в послеоперационном периоде наблюдения. Установлено, что предоперационная подготовка больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS позволяет в большинстве случаев добиться благоприятного фона для выполнения хирургических вмешательств. Обоснованы сроки выполнения оперативных вмешательств, а также характер и длительность пред- и послеоперационной химиотерапии в зависимости от распространённости специфического процесса и спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

Практическое и теоретическое значение работы. По результатам исследования показано, что реализация стратегии DOTS-PLUS и адекватное применение хирургических вмешательств позволяет эффективно излечивать больных МЛУ ТБЛ. Обоснованы сроки выполнения оперативных вмешательств, а также характер и длительность пред- и послеоперационной химиотерапии в зависимости от распространённости специфического процесса и спектра лекарственной устойчивости возбудителя. Определены причины реактиваций туберкулёза в послеоперационном периоде. Разработан алгоритм управления хирургическим лечением туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS.

Положения, выносимые на защиту:

1. Туберкулёз лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в сравнении с лекарственно чувствительным туберкулёзом характеризуется менее благополучным социально-эпидемиологическим анамнезом больных, большей распространённостью специфического процесса в лёгких и интенсивностью бактериовыделения.
2. Предоперационная подготовка больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS позволяет в большинстве случаев добиться благоприятного фона для выполнения хирургических вмешательств.
3. Хирургическое лечение туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS обеспечивает высокий уровень клинического излечения больных, как после завершения основного курса лечения, так и в отдалённом периоде наблюдения, а также низкие показатели послеоперационной летальности и реактивации специфического процесса.

4. Срок выполнения хирургических вмешательств у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью зависит от формирования как можно более благоприятного предоперационного фона, распространённости специфического процесса в лёгких и спектра лекарственной устойчивости МБТ.
5. При определении характера и продолжительности послеоперационной химиотерапии следует учитывать такие факторы, как распространённость специфического поражения, сохранение или отсутствие рентгенологических и лабораторных признаков активности заболевания и бактериовыделения на момент операции, характер выполненной операции, данные гистологического и бактериологического исследования операционного материала и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Реализация и апробация работы. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 15-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2005), заседании президиума СО РАМН (Новосибирск, 2006), 36-й, 37-й и 41-й Всемирной конференции Союза по проблемам здоровья лёгких (Париж, 2005, 2006; Берлин, 2010), 14-м национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), VIII Российском съезде фтизиатров (Москва, 2007), Всероссийской научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 2008), научных семинарах кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России (г. Томск). Работа, основанная на материалах диссертации, удостоена диплома первой степени и золотой медали конкурса молодых учёных в рамках III Яблоковских чтений (Томск, 2010). Результаты исследований используются в лекционном курсе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО СибГМУ в разделе «Лечение туберкулёза лёгких» и в работе туберкулёзно-лёгочно-хирургического отделения ОГУЗ «Томская областная туберкулезная больница».

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, издано практическое руководство под ред. А.К. Стрелиса, А.А. Стрелиса «Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулёза органов дыхания» (в соавторстве).

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 35 таблицами. Библиографический указатель включает 219 источников, из них 136 отечественных и 83 зарубежных авторов.

Личное участие автора. Анализ литературных данных по теме диссертации, планирование исследования, постановка цели и задач исследования, курация части пациентов (30%) в качестве лечащего врача, ассистенции на операциях, забор операционного материала для бактериологического исследования, анализ данных историй болезней и карт диспансерного наблюдения, статистический анализ результатов, написание диссертации выполнены лично автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический материал представлен 130 больными, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу туберкулёза лёгких. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ в период, предшествующий выполнению хирургических вмешательств. В основную группу (А) вошли 80 больных с выявленной в ходе бактериологического исследования мокроты множественной лекарственной устойчивостью МБТ, получавших химиотерапию в соответствии с положениями программы DOTS-PLUS. В группу сравнения (Б) включено 50 пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ на всём периоде наблюдения. Возрастной и половой состав пациентов в обеих группах существенно не различался: преобладали лица молодого возраста (средний возраст составил $(33,56 \pm 1,25)$ лет в основной группе и $(33,92 \pm 1,45)$ лет в группе сравнения) и мужского пола (59 и 74% соответственно).

Эффективность лечения оценивалась в ближайшем и отдалённом (до 5 лет) периодах наблюдения по отсутствию клинических признаков заболевания, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада, а также отсутствию в будущем реактиваций специфического процесса.

Методы исследования. В ходе работы всем пациентам проводились клинико-рентгено-лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови и реологические свойства; бактериологические исследования мокроты и операционного материала на МБТ с определением ЛУ к ПТП; обзорная рентгенография в прямой проекции, томография в оптимальных срезах, компьютерная томография); функциональные исследования (функции внешнего дыхания, электрокардиография), фибробронхоскопия. Анализировались истории болезни и амбулаторные карты пациентов, вошедших в разработку, а также сведения операционных журналов о ходе хирургического вмешательства и характере или протяженности специфического процесса в оперируемом органе. Для оптимизации обработки информации разработана статистическая карта пациента.

Математический анализ результатов. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере с помощью пакета Statistica 6.0 for Windows. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальными в группах пользовались критерием согласия Колмагорова–Смирнова. Для проверки достоверности различий между исследуемыми группами, в которых данные распределялись по нормальному закону,

пользовались *t*-критерием Стьюдента. Качественные признаки сравнивались при помощи точного теста (ϕ) Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Достоверность различий в случае, если закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, проверяли при помощи *U*-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни (в случае независимых совокупностей) и *W*-критерия Уилкоксона (в случае зависимых совокупностей) [Урбах В.Ю., 1975; Иванов Ю.И., 1990; Глянц С., 1998].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинико-рентгено-лабораторной картины заболевания при его выявлении или рецидиве пациенты с туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБЛ) характеризовались следующим образом: преобладали лица молодого возраста (71%) и мужского пола (59%), преимущественно городские жители (71%). В клинической структуре туберкулёзного процесса преобладала инфильтративная форма туберкулёза лёгких (71,25%). По данным показателям достоверных различий с группой сравнения выявлено не было. В то же время у больных основной группы отмечен менее благополучный социально-эпидемиологический анамнез в сравнении с группой лекарственно-чувствительного туберкулёза лёгких (ЛЧ ТБЛ): преобладали неработающие лица (61,25%), тогда как в группе ЛЧ ТБЛ больше было работающих пациентов – 52% ($p < 0,01$), достоверно чаще отмечен туберкулезный контакт – 66,25 и 28% соответственно ($p < 0,01$). Развитие заболевания у пациентов основной группы в большинстве случаев приводило к потере трудоспособности и установлению группы инвалидности (67,5% случаев), при этом в группе сравнения аналогичный показатель составил только 34% ($p < 0,001$). В обеих группах преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулёзом лёгких. В основной группе у 20% пациентов зафиксирован случай хронического туберкулёза, в то время как в группе сравнения таких пациентов не было. Рецидивы заболевания составили 17,5 и 22% соответственно. При обращении у пациентов с МЛУ ТБЛ преобладали жалобы интоксикационного характера (слабость, утомляемость) (78,25%), кашель (71,25%), повышение температуры тела (63,75%), чаще отмечалась одышка (40,0%) по сравнению с больными ЛЧ ТБЛ ($p < 0,05$).

Наиболее значимой сопутствующей патологией в обеих сравниваемых группах являлся синдром алкогольной зависимости, который отмечен у 35% пациентов МЛУ ТБЛ и у 36% пациентов ЛЧ ТБЛ. Распространённой была неспецифическая патология органов дыхания (18,75 и 14%) и различные заболевания желудочно-кишечного тракта (17,5 и 24% соответственно). В сравнении с группой ЛЧ ТБЛ у больных основной группы следует отметить возрастание роли таких нозологий, как синдром наркозависимости (11,25%) и вирусных гепатитов, которые выявлялись достоверно чаще – в 16,25% случаев ($p < 0,05$). Не было выявлено сопутствующих заболеваний у 30% больных обеих групп.

Большинство (80%) пациентов МЛУ ТБЛ при выявлении заболевания или его рецидиве являлись бактериовыделителями по результатам микроскопии мокроты, при этом интенсивность бактериовыделения по посеву мокроты у таких пациентов была выше, чем в группе сравнения: обильный рост МБТ на питательных средах отмечен в 52,5% случаев против 36% ($p < 0,05$). Количество ПТП, к которым была выявлена лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ на момент включения в программу DOTS-PLUS у больных основной группы, варьировало от 3 до 8. Спектр ЛУ всех пациентов включал, как минимум, 3 ПТП – изониазид(Н), рифампицин(Р) и стрептомицин(С). Наиболее распространёнными сочетаниями ПТП, к которым была установлена лекарственная устойчивость, являлись HRS – 32,5%, HRSE – 18,75% (Е – этамбутол) и HRSEK – 12,5% (К – канамицин). 22,5% пациентов выделяли МБТ, устойчивые к 4–5 ПТП основного и резервного ряда, 10% – МБТ, резистентные к 6–8 ПТП. Отдельно следует выделить и три случая регистрации обширной лекарственной устойчивости МБТ (XDR по определению ВОЗ) – 3,75%. В целом, устойчивость МБТ к ПТП резервного ряда была выявлена у 48,75% пациентов. В ходе лечения у 23,75% больных было отмечено нарастание спектра МЛУ, то есть развилась амплификация. При этом возросло число штаммов МБТ, резистентных к ПТП резервного ряда – до 60% и количество случаев обширной ЛУ МБТ – до 8,75%.

Рентгенологическая картина туберкулёзного процесса в лёгких у пациентов основной группы характеризовалась большей распространённостью специфического процесса: среднее количество поражённых бронхолёгочных сегментов с большой степенью достоверности превышало аналогичный показатель в группе сравнения – $3,75 \pm 0,21$ против $2,60 \pm 0,18$ ($p < 0,001$). Преобладала фаза инфильтрации – 93,75%, распад лёгочной ткани наблюдался у 97,5% пациентов, чаще, чем в группе сравнения, отмечена фаза бронхогенного обсеменения – 71,25% ($p < 0,05$). По рентгенологическим данным отмечалось преимущественно распространённое одностороннее поражение лёгких (51,25%), двусторонний процесс отмечен в 18,75% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с группой ЛЧ ТБЛ). Осложнения основного процесса в виде экссудативного плеврита наблюдалось у 6,25% пациентов, в одном случае был диагностирован спонтанный пневмоторакс (1,25%).

В ходе предшествующего хирургическим вмешательства курс лечения осуществлялся комплекс лечебных мероприятий, включавший комбинированную химиотерапию и патогенетические методы лечения, направленный на создание как можно более благоприятного предоперационного фона. Благоприятный предоперационный фон, исходя из нашего опыта, характеризуется положительным клиническим ответом на химиотерапию деструктивного процесса в лёгких, позитивной рентгенодинамикой, отсутствием катаральных явлений в лёгких и воспалительных поражений крупных бронхов, прекращением бактериовыделения, достижением границ допустимой нормы лабораторных показателей, нормализацией иммунологического статуса. Важное значение имеет и спектр МЛУ МБТ. Так, наличие резистентности МБТ к 6–8 ПТП и

обширная лекарственная устойчивость (XDR), по нашим данным, в большинстве случаев ассоциированы с распространенным деструктивным процессом в лёгких, что вызывает необходимость более длительной предоперационной подготовки и затрудняет выполнение радикального хирургического вмешательства.

Все пациенты основной группы получали лечение в рамках программы DOTS-PLUS. Пациентам группы ЛЧ ТБЛ назначалась стандартная химиотерапия в соответствии с 1 режимом (для впервые выявленного туберкулёза) и 2а режимом (в случае рецидива).

Длительность предоперационной подготовки у больных основной группы значительно превышала аналогичный показатель у больных ЛЧ ТБЛ – в среднем ($10,7 \pm 0,6$) и ($6,2 \pm 0,4$) мес соответственно ($p < 0,001$). При этом химиотерапия ПТП резервного ряда приводила к большей частоте развития побочных действий – 87,5% случаев ($p < 0,001$ по сравнению с группой ЛЧ ТБЛ). Тяжёлые или неустраняемые осложнения от химиотерапии, которые приводили к отмене вызвавших их ПТП и изменениям в схеме лечения, отмечались у 18,75% больных в группе с МЛУ ТБЛ.

Химиотерапия больных основной группы носила индивидуализированный характер в зависимости от спектра МЛУ МБТ и распространённости специфического процесса. Для решения вопросов о выборе схемы назначаемой химиотерапии, её продолжительности и ряда других клинических вопросов в Томской области была создана объединённая клинико-экспертная комиссия (ОКЭК) с участием в её работе международной консультативной группы. В каждом случае назначаемое лечение рассматривалось индивидуально на заседаниях ОКЭК с учётом спектра МЛУ МБТ, клинических особенностей заболевания у данного больного.

В табл. 1 обобщены сведения о схемах индивидуальных режимов химиотерапии и средних сроках лечения до выполнения хирургических вмешательств у больных основной группы.

Пациенты с наиболее часто отмеченными спектрами МЛУ МБТ: HRS, HRSE и HRSEK получали схемы химиотерапии, включающие 5 ПТП в случае ограниченного туберкулёзного процесса и 6 ПТП – при распространённом одностороннем или двухстороннем поражении лёгких.

Пациентам с устойчивостью МБТ к 4–5 ПТП также назначалось 5–6 ПТП. В случае резистентности МБТ к офлоксацину назначались фторхинолоны более современных генераций – левофлоксацин или моксифлоксацин. Все пациенты в данной подгруппе получали циклосерин и ПАСК, так как устойчивость к ним МБТ в целом регистрировалась достаточно редко.

Пациентам, у которых туберкулёзный процесс был ассоциирован с устойчивостью МБТ к 5–8 ПТП и с обширной лекарственной устойчивостью МБТ, назначалось 6–7 ПТП. Обязательным было присутствие в схеме лечения одного из инъекционных ПТП – капреомицина или канамицина, фторхинолонов – при обширной лекарственной устойчивости МБТ пациентам назначались респираторные фторхинолоны, а также циклосерин и ПАСК.

Таблица 1

Индивидуальные режимы и длительность химиотерапии больных МЛЮ ТБЛ на предоперационном этапе

Подгруппа	Спектр ЛУ МБТ	Количество больных, n(%)	Схемы индивидуальных режимов химиотерапии		Средний срок химиотерапии до выполнения хирургических вмешательств, X ± m (мес)	
			Рекомендуемые	Альтернативные	Туберкулёз ограниченной протяжённости	Распространённый или двухсторонний туберкулёз
1	HRS	20 (25%)	<i>Ограниченный процесс:</i> KOfIEthZE <i>Распространенный процесс:</i> KOfIEthZECs	KOfIEtCsPas KOfIEtZCsPas KOfIEtECsPas KOfIEthZEPas	7,6 ± 1,2	13,3 ± 1,9
2	HRSE	12 (15%)	<i>Ограниченный процесс:</i> KOfIEthZCs <i>Распространенный процесс:</i> KOfIEthZCsPas	KOfIZCsPas	5,8 ± 1,4	9,3 ± 2,0
3	HRSEK	9 (11,25%)	<i>Ограниченный процесс:</i> CapOfIZCsPas <i>Распространенный процесс:</i> CapOfIEthZCsPas	CapOfIEthZCs CapOfIEthZPas CapOfIEthCsPas	9,3 ± 1,7	14,0 ± 2,3
4	HRS+1-2 ПТП	20 (25%)	Не менее 5-6 ПТП: [K/Cap][OfI/Mox/Lev](Eth)(Z)(E)CsPas		9,5 ± 2,1	12,5 ± 1,4
5	HRS+3-5 ПТП	12 (15%)	Не менее 6-7 ПТП: [K/Cap][OfI/Mox/Lev](Eth)(Z)(E)CsPas+Clr Amx-Clv		4,0 ± 2,0	11,0 ± 1,6
6	XDR: HRS+K/Cap+OfI+...	7 (8,75%)	Не менее 6-7 ПТП: [K/Cap][Mox/Lev](Eth)(Z)(E)CsPas+Clr Amx-Clv		–	12,9 ± 1,1

Примечание. В квадратных скобках указаны группы ПТП, обязательно включаемые в схему химиотерапии; через разделитель указаны заменяемые, в зависимости от чувствительности к ним МБТ, препараты одной фармакологической группы; в круглых скобках указаны ПТП, включение которых в схему химиотерапии возможно при сохранённой к ним лекарственной чувствительности МБТ; +- указаны резервные ПТП третьего ряда, включение которых в схему химиотерапии возможно в особых случаях.

В ряде случаев были применены резервные ПТП третьего ряда – кларитромицин и амоксициллин/клавулановая кислота.

Средние сроки предоперационной химиотерапии в различных подгруппах достоверно не отличались. Однако распространённый и двухсторонний туберкулёзный процесс требовал большей длительности предоперационного лечения по сравнению со случаями, когда поражение находилось в пределах двух бронхолёгочных сегментов – $(12,5 \pm 0,8)$ и $(7,9 \pm 0,6)$ мес соответственно.

Предоперационная подготовка больных с МЛУ ТБЛ в условиях программы DOTS-PLUS позволяет в большинстве случаев добиться благоприятного фона для выполнения хирургических вмешательств с вероятностью, сопоставимой со случаями ЛЧ ТБЛ. В целом были достигнуты такие предпосылки для достижения благополучного исхода оперативного лечения, как клиническое улучшение состояния пациентов – отсутствие жалоб у 46,25% больных, абациллирование мокроты (83,75% случаев), рентгенологические показатели стабилизации специфического процесса – уменьшение объёма поражения лёгочной ткани (среднее количество поражённых сегментов составило $3,11 \pm 0,18$). У 90% пациентов отсутствовали признаки инфильтрации лёгочной ткани. Средний срок абациллирования мокроты у больных основной группы значительно превышал аналогичный показатель в группе сравнения – $(4,4 \pm 0,6)$ мес против $(2,8 \pm 0,3)$ мес. ($p < 0,05$).

Нозологическая структура туберкулёзного процесса перед выполнением оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Таблица 2

Структура заболеваемости туберкулёзом перед выполнением хирургических вмешательств, n (%)

Форма туберкулёза лёгких	Группа	
	А (n = 80)	Б (n = 50)
Очаговый	1 (1,25%)	0(0%)
Туберкулема	39 (48,75%)	28 (56%)
Кавернозный	13 (16,25%)	9 (18%)
Фиброзно-кавернозный	25 (31,25%)	13 (26%)
Цирротический	2 (2,5%)	0 (0%)

Больным основной группы операции выполнялись, в основном, по поводу туберкулем – 48,75%, а также деструктивных форм туберкулёза лёгких – фиброзно-кавернозного (31,25%) и кавернозного (16,25%). Незначительную долю в клинической структуре туберкулёзного процесса перед хирургическим лечением занимали цирротический (2,5%) и очаговый (1,25%) туберкулёз лёгких. При этом следует отметить, что в данных случаях показанием к

выполнению оперативного вмешательства служило сочетание специфической и неспецифической патологии лёгких (буллезная дистрофия, бронхоэктазы). В ряде случаев основной туберкулёзный процесс был осложнён эмпиемой плевры (2,5%) и рецидивирующим спонтанным пневмотораксом (1,25%).

Выбор типа оперативного вмешательства осуществлялся исходя из клинической формы заболевания, распространённости поражения и степени хирургического риска (табл. 3). В обеих группах предпочтение отдавалось операциям радикального типа – резекциям лёгких различного объёма, которые были применены 86,25% больным в основной группе и 96% в группе сравнения. При оперативном лечении больных МЛУ ТБЛ использовался весь арсенал резекционной хирургии: экономные резекции – сегментарные и бисегментарные (38,75% пациентов), резекции лёгкого в пределах анатомических границ данного органа – лоб- и билобэктомии (суммарно 20%), комбинированные резекции (15%), двухсторонние резекции (8,75%). Пневмонэктомии выполнялись только в основной группе (3,75%).

Таблица 3

Характер и объём хирургических вмешательств

Характер и объем операций, n (%)	Группа	
	А (n = 80)	Б (n = 50)
Резекция легких	69 (86,25%)	48 (96%)
1. Сегментарная	9 (11,25%)	9 (18%)
2. Бисегментарная	22 (27,5%)	20 (40%)
3. Лобэктомия	15 (18,75%)	6 (12%)
4. Билобэктомия	1 (1,25%)	1 (2%)
5. Комбинированная	12 (15%)	10 (20%)
6. Двухсторонняя, в том числе:	7 (8,75%)	2 (4%)
лобэктомия + комбинированная резекция	4 (5%)	-
пневмонэктомия	3 (3,75%)	-
Экстраплевральная торакопластика	13 (16,25%)*	2 (4%)
1. Корректирующая	2 (2,5%)	-
2. Самостоятельная, в том числе:	11 (13,75%)	2 (4%)
– пятиреберная	2 (2,5%)	1 (2%)
– шестиреберная	7 (8,75%)	1 (2%)
– семиреберная	2 (2,5%)	-

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой Б.

В группе МЛУ ТБЛ операция экстраплевральной торакопластики выполнялась достоверно чаще, чем в группе ЛЧ ТБЛ – 16,25% и 4%, соответственно ($p < 0,05$). Двум больным (2,5%) данная операция была применена как корректирующее вмешательство после пневмонэктомии, и в одном из этих случаев она выполнялась в два этапа. Экстраплевральная торакопластика в различном объёме как самостоятельный метод хирургического лечения МЛУ ТБЛ туберкулёза лёгких выполнена 11 пациентам (13,75%).

Различные осложнения послеоперационного периода наблюдались с примерно одинаковой частотой как в группе МЛУ ТБЛ (13,3%), так и в группе ЛЧ ТБЛ (12,0%). Летальное осложнение – острая сердечная недостаточность развилось в одном случае у пациента основной группы (1,1%). Также у одного больного с МЛУ ТБЛ после операции пневмонэктомии отмечена несостоятельность культи главного бронха с последующим формированием бронхиального свища и эмпиемы плевры. Кровотечение в плевральную полость наблюдалось у одного пациента группы ЛЧ ТБЛ (2%), в связи с чем была произведена реторакотомия с окончательным гемостазом. Остальные виды осложнений были успешно устранены в ходе консервативных мероприятий.

Важным в тактическом плане представляется вопрос о сроках выполнения хирургических вмешательств при МЛУ ТБЛ. Нами разработана ориентировочная тактическая схема управления хирургическим лечением МЛУ ТБЛ в условиях программы DOTS-PLUS (рис. 1). Так, в период 3 мес от начала лечения возможно прогнозирование показаний к оперативному лечению на основании рентгенологических и клинических характеристик специфического процесса. Срок до 6 мес оказывается достаточным для формирования благоприятного предоперационного фона, как правило, в случае ограниченного туберкулёзного процесса при спектре ЛУ МБТ 3–4 ПТП.

При сохранении на данном этапе признаков активности специфического процесса, спектре ЛУ МБТ более 5 ПТП достаточный в условиях программы DOTS-PLUS арсенал современных ПТП и применение патогенетических методов лечения позволяют добиться перелома в течении заболевания и достигнуть более благоприятных условий для оперативного лечения в отсроченный период (8–10 мес). Крайним сроком применения хирургии при сохранении признаков неблагоприятного предоперационного фона следует признать период 10–12 мес от начала лечения, когда необходимо рассматривать вопрос о выполнении операции расширенной резекции лёгкого по жизненным показаниям или экстраплевральной торакопластики.

Данная тактика оправдывается сведениями, полученными нами при микробиологическом исследовании операционного материала. В основной группе операционный материал был стерилен в 49,3% случаев. При микроскопии препарата МБТ обнаружены у 46,4% больных с МЛУ ТБЛ и 37,5% пациентов с ЛЧ ТБЛ. Наличие жизнеспособных МБТ в операционном материале методом посева подтверждено только в 8,7% в основной группе и в 6,25% случаях в группе сравнения. Интересной представляется характеристика спектра ЛУ МБТ, выделенных из операционного материала, в сопоставлении с аналогичными данными, полученными при исследовании мокроты. У двоих пациентов (3,3%) обнаружено неполное соответствие по данной характеристике.

Также следует отметить, что три положительных посева операционного материала были получены у пациентов с обширной лекарственной устойчивостью МБТ (43% от общего числа пациентов этой подгруппы), что, очевидно, свидетельствует о недостаточной эффективности предшествующей химиотерапии.

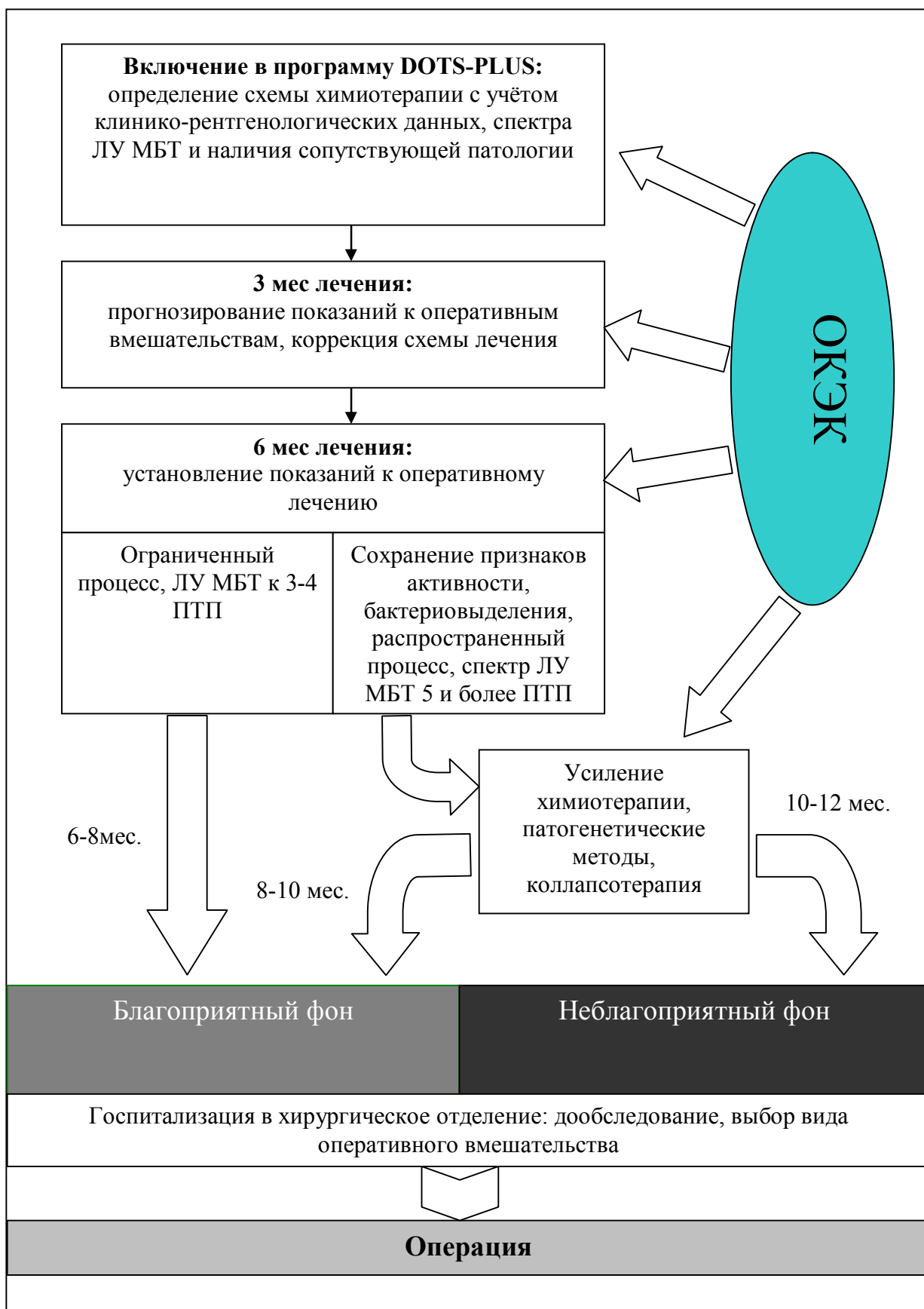


Рис.1. Схема управления хирургическим лечением МЛЮ ТБЛ в условиях программы DOTS-PLUS

Не менее важным, на наш взгляд, является вопрос об адекватной послеоперационной химиотерапии, поскольку даже в случае выполнения радикального хирургического вмешательства существует риск реактивации инфекции в сохранившихся очагах или лимфатических узлах. При определении характера и продолжительности послеоперационной химиотерапии следует учитывать такие факторы, как распространённость специфического поражения, сохранение или отсутствие рентгенологических и лабораторных признаков активности заболевания и бактериовыделения, характер выполненной операции, данные исследований операционного материала и спектр ЛУ МБТ.

По нашему мнению, срок химиотерапии после радикально выполненной операции резекции лёгкого в случаях устойчивости МБТ к 3–4 ПТП должен составлять 8–9 мес. В случае условно-радикального характера оперативного вмешательства (сохранение единичных очагов в оперированном легком или с противоположной стороны), высокой степени активности специфического процесса по данным исследования операционного материала (наличие жидкого казеоза, перифокального воспаления, роста МБТ при посеве), а также при спектре резистентности МБТ 5 и более ПТП продолжительность курса лечения увеличивалась до 10–12 мес. После выполнения экстраплевральной торакопластики, учитывая её паллиативный характер, длительность протекания репаративных процессов в коллабированном лёгком, продолжительность послеоперационной химиотерапии должна составлять не менее 12–14 мес, а при экстремальной лекарственной устойчивости МБТ – 14–16 мес.

Использование положений программы DOTS-PLUS в комплексном лечении больных МЛУ ТБЛ и адекватная тактика применения хирургических вмешательств, по нашим данным, позволяет в большинстве случаев добиться благоприятных результатов с вероятностью, сопоставимой с эффективностью лечения пациентов ЛЧ ТБЛ. Так, обострение специфического процесса в течение первых 12 мес постоперативного наблюдения зафиксировано только в 5% случаев, что достоверно не отличается от аналогичного показателя в группе сравнения – 2%. В отдалённом периоде наблюдения (от 1 до 5 лет) рецидив туберкулёза в группе МЛУ ТБЛ был отмечен только у одного пациента (1,25%). В группе сравнения реактивация специфического процесса на разных сроках наблюдения произошла у троих больных (6%). Следует отметить, что в этих случаях рецидивы ассоциировались с выявлением различных форм ЛУ МБТ.

Таким образом, показатель клинической излечиваемости у больных МЛУ ТБЛ при завершении основного курса лечения составил 93,75%, учитывая один случай послеоперационной летальности, что несколько меньше аналогичного показателя в группе ЛЧ ТБЛ (98%), однако эта разница статистически не достоверна. В отдалённом периоде наблюдения стойко излечены 87,5% больных основной группы и 90% пациентов группы сравнения (рис. 2).

При этом следует отметить, что в группе МЛУ ТБЛ понижение кумулятивного показателя выздоровления вызвано в основном смертностью от причин, не связанных с туберкулёзом (2,5%) и наличием пациентов, выбывших из-под наблюдения (3,75%). Только в одном случае (1,25%) в основной группе

была зафиксирована смертность от туберкулёза, что даже несколько ниже аналогичного показателя в группе сравнения (4%).

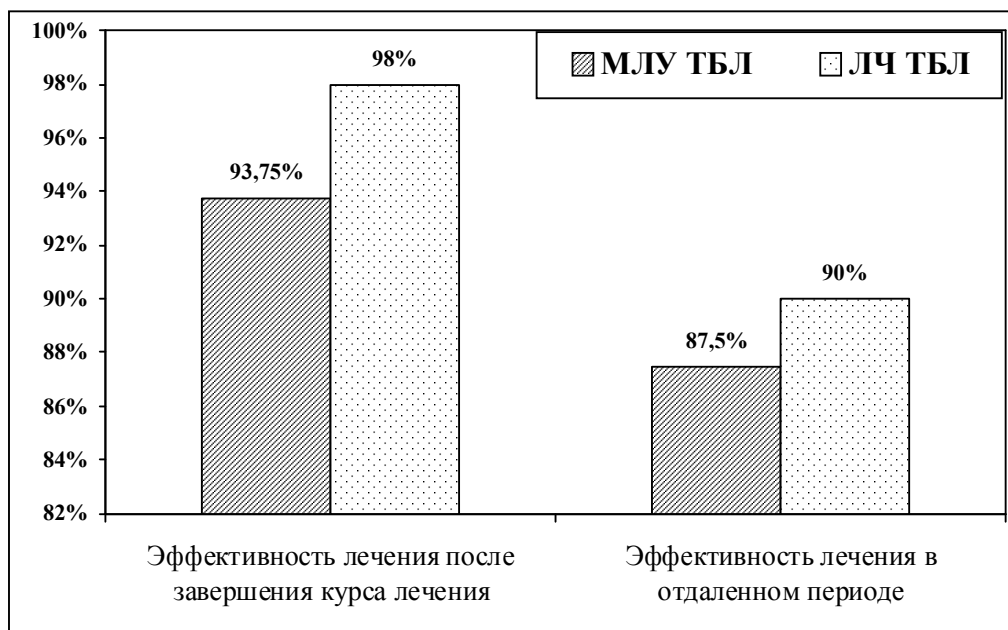


Рис.2 Эффективность лечения в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения

При анализе причин неудач хирургического лечения МЛУ ТБЛ, было установлено, что наименьшую эффективность имели операции пневмонэктомии (33,3%), что, однако, являлось следствием того, что данный вид вмешательств выполнялся по жизненным показаниям при прогрессировании туберкулёзного процесса. Эффективность остальных видов резекционной хирургии существенно не различалась.

При анализе причин реактиваций туберкулёзного процесса у больных МЛУ ТБЛ после оперативного лечения следует отметить, что у четырёх из пяти пациентов, у которых не был достигнут положительный результат в ходе лечения, выявлено сочетание нескольких негативных факторов. У трёх пациентов (60%) перед оперативными вмешательствами сохранялись рентгенологические и лабораторные признаки активности специфического процесса, спектр ЛУ МБТ включал пять и более ПТП, а в одном из этих случаев (20%) сохранялось бактериовыделение. Также в трёх случаях послеоперационная химиотерапия была неадекватной, так как больные принимали недостаточное количество ПТП вследствие развития тяжёлых побочных эффектов. В одном случае через 3 мес после успешно проведенной операции экстраплевральной торакопластики пациент самовольно прекратил лечение, в результате чего через 5 мес было констатировано обострение процесса на стороне операции.

Хотелось бы отметить, что, по нашим данным, операция экстраплевральной торакопластики в ряде случаев является высокоэффективным методом хирургического лечения МЛУ ТБЛ. Благодаря её использованию (13,75% из всех оперативных вмешательств) удалось

достигнуть стойкого излечения в 90,9% случаев. Применение данного вида оперативных вмешательств, по нашему мнению, оправдано при верхнедолевой локализации каверн с распространённой очаговой диссеминацией и двухстороннем поражении при наличии противопоказаний к радикальной операции функционального или специфического характера.

Таким образом, хирургическое лечение больных МЛУ ТБЛ является очень сложной и многокомпонентной проблемой. Для обеспечения полноценного и стойкого излечения необходимо отлаженное взаимодействие фтизиатерапевта и фтизиохирурга на всём протяжении курса лечения, а также система организационных мероприятий, направленных на непрерывный клинический и лабораторный мониторинг течения заболевания и формирование единой тактики ведения пациента на пред- и послеоперационном этапах. Также важен вопрос снабжения курса химиотерапии необходимым арсеналом ПТП и контролируемости их приема.

Решение перечисленных задач обеспечивается реализацией программы DOTS-PLUS, что позволяет более эффективно использовать хирургию в лечении МЛУ ТБЛ и добиваться высоких показателей излечения.

ВЫВОДЫ

1. Туберкулёз легких с множественной лекарственной устойчивостью в сравнении лекарственно чувствительным туберкулёзом характеризуется следующими особенностями: менее благополучным социально-эпидемиологическим анамнезом больных (преобладание безработных лиц – 61,25%, чаще выявляемый туберкулёзный контакт – 66,25%); большей частотой обильного бактериовыделения при выявлении заболевания (52,5%); большей распространённостью специфического процесса с преобладанием распространённых односторонних и двухсторонних форм заболевания (51,25 и 18,75% соответственно).
2. Предоперационная подготовка больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS позволяет в большинстве случаев добиться благоприятного фона для выполнения хирургических вмешательств. Отмечается клиническое улучшение состояния пациентов, абациллирование мокроты (83,75% случаев), рентгенологические показатели стабилизации специфического процесса – уменьшение объёма поражения лёгочной ткани, отсутствие признаков инфильтрации лёгочной ткани (90% случаев).
3. Подтверждением эффективности предоперационной подготовки больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS являются данные бактериологического изучения операционного материала, которые фиксируют его стерильность в 49,3% случаев, при этом рост МБТ на питательных средах отмечается только в 8,7% случаев.

4. Хирургическое лечение туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS является высокоэффективным. Клиническое излечение наблюдается в 93,75% случаев после завершения основного курса лечения и в 87,5% случаев в отдалённом периоде наблюдения. При этом отмечаются низкие показатели послеоперационной летальности (1,25%) и смертности от прогрессирования заболевания (1,25%).
5. В случае ограниченного туберкулёзного процесса при лекарственной устойчивости МБТ к 3–4 противотуберкулёзным препаратам операции резекции лёгкого следует выполнять в период 6–8 мес от начала лечения. При распространённом туберкулёзном процессе и лекарственной устойчивости МБТ к пяти и более противотуберкулёзным препаратам курс лечения продлевается до 8–10 мес.
6. Срок химиотерапии после радикально выполненной операции резекции лёгкого в случаях устойчивости МБТ к 3–4 противотуберкулёзным препаратам должен составлять 8–9 мес. В случае условно-радикального характера оперативного вмешательства, высокой степени активности специфического процесса по данным исследования операционного материала, а также при резистентности МБТ к пяти и более противотуберкулёзным препаратам продолжительность курса лечения увеличивается до 10–12 мес. После выполнения экстраплевральной торакопластики продолжительность послеоперационной химиотерапии должна составлять 12–14 мес., а при обширной лекарственной устойчивости МБТ – 14–16 мес.
7. Реактивации специфического процесса после хирургического лечения больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS наблюдаются редко – в 6,25% случаев на протяжении 5 лет наблюдения. Причинами реактивации заболевания являются активность специфического процесса в лёгких на момент выполнения операции и высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ (пять и более противотуберкулёзных препаратов) и непереносимость химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью на разных этапах обязательно участие фтизиохирурга. К 3 мес от начала лечения возможно прогнозирование показаний к оперативному лечению на основании рентгенологических и клинических характеристик специфического процесса. В срок 6 мес устанавливаются непосредственные показания к применению хирургии. При распространённом туберкулёзном процессе и спектре МЛУ МБТ более 5 ПТП курс лечения продлевается до формирования как можно более благоприятного предоперационного фона (8–10 мес). Крайним сроком применения хирургии при сохранении

- признаков неблагоприятного предоперационного фона следует признать период 10–12 мес от начала лечения, когда необходимо рассматривать вопрос о выполнении операции расширенной резекции лёгкого по жизненным показаниям или экстраплевральной торакопластики.
2. Для определения характера и длительности химиотерапии после операции резекции лёгкого у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью следует учитывать макроскопические, гистологические и микробиологические характеристики операционного материала. При несовпадении спектра лекарственной устойчивости МБТ, полученных при исследованиях мокроты и резектата лёгкого, необходима коррекция схемы послеоперационной химиотерапии. Высокая степень активности специфического процесса в операционном материале (наличие жидкого казеоза, перифокальное воспаление) ассоциирована с риском реактивации специфического процесса, что требует увеличения сроков лечения после хирургических вмешательств.
 3. У больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью экстраплевральная торакопластика является операцией выбора при фиброзно-кавернозном туберкулёзе лёгких с верхнедолевой локализацией каверн в сочетании с распространённой, двухсторонней очаговой диссеминацией при наличии противопоказаний к резекции легкого функционального или специфического характера. После выполнения экстраплевральной торакопластики продолжительность послеоперационной химиотерапии должна составлять 12–14 мес, а при обширной лекарственной устойчивости МБТ – 14–16 мес.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Показания и сроки выполнения оперативного лечения впервые выявленных больных лёгочным туберкулёзом в условиях краткосрочных курсов химиотерапии / Е.В. Некрасов, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** // Проблемы туберкулеза и современные пути их решения : Сб. трудов международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Томской областной противотуберкулезной службы, 75-летию курса туберкулёза-кафедре фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ. – Томск, 2004. – С. 117–118.
2. Хирургический аспект рецидивов лёгочного туберкулёза в условиях применения краткосрочных курсов химиотерапии / Е.В. Некрасов, **О.В. Анастасов** // Проблемы туберкулеза и современные пути их решения : Сб. трудов международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Томской областной противотуберкулезной службы, 75-летию курса туберкулёза – кафедре фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ. – Томск, 2004. – С. 118–119.
3. Резекционная хирургия с адекватной химиотерапией в комплексном излечении больных туберкулезом легких в условиях программ DOTS и DOTS+ / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Материалы 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. 1-го учредительного конгресса Евроазиатского респираторного общества. - Москва, 2005. - С. 193.

4. Resection surgery combined with rational chemotherapy to cure pulmonary TB patients / A.C. Strelis, A.A. Strelis, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 36th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Paris, France, 2005. – P. 1350.
5. Unfavorable background in phthisiology: what is this? / A.C. Strelis, A.A. Strelis, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 37th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Paris, France, 2006. – P. 168-169.
6. Some features pulmonary tuberculosis in Tomsk Oblast, Russia / A.C. Strelis, A.A. Strelis, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 37th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Paris, France, 2006. – P.168.
7. Basic conditions for efficient complex treatment on MDR tuberculosis / A.C. Strelis, A.A. Strelis, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 37th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Paris, France, 2006. – P.276-277.
8. Indications for resection lung surgery by resistant forms of tuberculosis / A.C. Strelis, A.A. Strelis, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 37th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Paris, France, 2006. – P.277.
9. Причины реактивации заболевания после хирургических вмешательств по поводу туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, Е.В. Некрасов, **О.В. Анастасов** // Материалы 14-го Национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2007. – С. 124.
10. Экстраплевральная торакопластика в лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза и эмпиемы плевры с различной лекарственной чувствительностью микобактерий / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Туберкулез в России : сб. трудов VIII российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 480-481.
11. Отдаленные результаты хирургических вмешательств при МЛУ ТБЛ у больных программы DOTS+ микобактерий / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Туберкулез в России : сб. трудов VIII российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 530-531.
12. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания : практич. руководство / под ред. А.К.Стрелиса, А.А. Стрелиса. – Томск : Красное Знамя, 2007. – 256 с.
13. **Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS** / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - №2. – С48-53.
14. Общая концепция применения хирургических вмешательств в программе DOTS-PLUS при комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / А.К.Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Научные труды всероссийской научно-практической конференции. – С.-Пб., 2008. – С.177–181.
15. **Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS** / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, **О.В. Анастасов** и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - №1. – С. 85–91.
16. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / **О.В. Анастасов**, А.А. Стрелис, Е.В. Некрасов и др. // Омский научный вестник. Приложение. – 2009. – № 1 (84). – С. 3-9.
17. Результаты хирургических вмешательств при МЛУ туберкулезе легких у больных, пролеченных по программе DOTS-PLUS / Е.В. Некрасов, **О.В. Анастасов**, О.В. Филинюк и др. // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции: сб. мат. IX

Российско-германской научно-практической конференции Форума Коха-Мечникова. – Новосибирск, 2010. – С. 239-241.

18. Бактериологическое исследование операционного материала у пациентов, пролеченных по программам DOTS и DOTS-PLUS / Е.В. Некрасов, **О.В. Анастасов**, Филинчук О.В. и др. // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции: сб. мат. IX Российско-германской научно-практической конференции Форума Коха-Мечникова. – Новосибирск, 2010. – С. 237-238.

19. Medico-social features of patients treated under DOTS-PLUS program with outcome failure / I.G. Felker, O.V. Filinjuk, **O.V. Anastasov** et al. // Abstr. book 41th world Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union). - Berlin, Germany, 2010. – P.329-330.

20. **Результаты хирургических вмешательств у больных с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по программе DOTS-PLUS / О.В. Анастасов**, Е.В. Некрасов, О.В. Филинчук и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №4. - С. 34.

21. **Бактериологическая характеристика мокроты и операционного материала у прооперированных больных с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом легких / Е.В. Некрасов, О.В. Анастасов**, В.К. Роскошных // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №5. - С. 70.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	офлоксацин (Ofl)
ЛУ – лекарственная устойчивость	ПАСК (Pas)
ЛЧ – лекарственная чувствительность	пиразинамид (Z)
ЛЧ ТБЛ – лекарственно-чувствительный туберкулёз лёгких	рифампицин (R)
МБТ – микобактерии туберкулёза	стрептомицин (S)
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость	циклосерин (Cs)
МЛУ ТБЛ – множественно лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких	этамбутол (E)
ПТП – противотуберкулёзные препараты: амоксициллин/клавулановая кислота (Amx-Clv)	этионамид (Eth)
изониазид (H)	
канамицин (K)	
капреомицин (Cap)	
кларитромицин (Clr)	
левофлоксацин (Lev)	
моксифлоксацин (Mox)	

Тираж 100 экз. Заказ № 144.
Отпечатано на участке оперативной полиграфии
ООО «Печатная мануфактура».
634055, г. Томск, а/я 3967.
Тел./факс (3822) 49-31-19, тел. (3822) 49-00-74.
E-mail: pechat@tomsk.ru

