

Ениленис Инга Игоревна

**Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза
легких у больных с множественной и широкой лекарственной
устойчивостью микобактерий**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальностям:

14.01.16 - фтизиатрия

14.01.17- хирургия

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Гиллер Дмитрий Борисович

Официальные оппоненты:

Елькин Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведующий кафедрой

Овсянкина Елена Сергеевна - Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, детско-подростковый отдел, руководитель отдела

Стаханов Владимир Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, лечебный факультет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой

Ведущее учреждение: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.06 при ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте Университета: <http://www.sechenov.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), по общепризнанному мнению, является одной из ведущих причин, определяющих неэффективность лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания на современном этапе. По данным мировой и российской статистики результаты консервативного лечения этой категории пациентов, не смотря на существенные финансовые затраты, остаются недостаточными [Васильева И.А., 2017; Габбасова Л.А., 2016; Равильоне М.К., 2016; Стерликов С.А., 2015].

Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения относят Россию, наряду с Индией и Китаем, к странам с наибольшим бременем МЛУ-туберкулеза, на долю которых в совокупности приходится почти половина всех случаев МЛУ - туберкулеза в мире [WHO, Global tuberculosis report, 2016].

В нашей стране, по данным ежегодных статистических отчетов, неуклонно увеличивается количество больных МЛУ туберкулезом (данные о количестве пациентов с ШЛУ туберкулезом, к сожалению, в официальные отчеты не включаются). 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 рассматривать пациентов из контингентов, состоящих на учете с туберкулезом органов дыхания на 2016г., то 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, а на 2017 год этот показатель уже составил 54,0%, против 23,4 в 2008 г. [Нечаева О.Б., 2017, 2018].

Эффективность химиотерапии в когорте больных МЛУ туберкулезом, зарегистрированных для лечения в 2013г. в Российской Федерации, составила 48,0%, против мировой эффективности для МЛУ когорты этого же года в 52,0%, в случае ШЛУ МБТ эти показатели составили 26,0% и 28,0%, соответственно [WHO, Global tuberculosis report, 2016]. Такие данные существенно расходятся со стратегией ВОЗ «Остановить туберкулез», в которой указано, что для обеспечения улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу целевой показатель успешного лечения больных должен составлять не менее 85% [The End TB strategy, May 2014].

На современном этапе мы находимся в условиях, когда общемировой тенденцией является снижение эффективности антибактериальных препаратов и единственным путем решения проблемы лечения подобных больных является комплексный подход с сочетанием терапевтических и хирургических методов. Однако, по мнению экспертов ВОЗ, в современной литературе нет достаточно аргументированных работ, отражающих возможность хирургического метода лечения у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом [WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - Geneva, October 2016].

По результатам проведенного нами мета-анализа мировой литературы, посвященной хирургическому лечению МЛУ туберкулеза, средняя эффективность лечения с применением хирургического метода составила свыше 80%. Однако все публикации основывались на малом числе наблюдений (от 17 до 172) и почти во всех отсутствовали отдаленные результаты, что не позволяло авторам отразить место хирургии в лечении этой категории больных в достаточной степени.

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 настоящего исследования

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

Задачи исследования

1. Уточнить показания и сроки проведения хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью при различных клинических формах туберкулеза.

2. Изучить характер и частоту развития лекарственных осложнений на противотуберкулезные препараты 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 легких.

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 легких 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 значимость 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.

Личный вклад автора

Автором были разработаны карты обследованных больных. Занималась непосредственно ведением историй болезни пациентов, оперировала больных, участвовала в операциях в качестве ассистента. В ходе сбора материала для диссертационной работы выполняла обследование больных, включенных в исследование, проводила сбор и анализ отдаленных результатов. Изучила результаты лечения лекарственно - устойчивого туберкулеза по данным мировой литературы.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифрам специальности 14.01.16 – фтизиатрия; формуле специальности: фтизиатрия – область медицинской науки о туберкулезе, как инфекционном заболевании человека. Предметом ее исследования является заболевание, вызванное специфическим возбудителем – микобактериями туберкулеза. Основное внимание фтизиатрии направлено на изучение этиологии, патогенеза и патоморфологии туберкулеза у человека, методов выявления, диагностики, клиники, лечения, эпидемиологии и распространенности его среди населения; профилактики, организации противотуберкулезных мероприятий и их эффективности. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.16 – фтизиатрия, конкретно пунктам 2, 3, 4.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – хирургия. Хирургия – область медицинской науки, изучающая заболевания и повреждения, в лечении которых важнейшее значение приобретают методы кровавого и бескровного оперативного вмешательства. Создание новой хирургической техники, разработка новых оперативных вмешательств и новых хирургических технологий, а также совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и лечения хирургических болезней будут способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности. Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности 14.01.17 – хирургия, пункту 4: экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Апробация работы и публикации

Основные положения работы изложены на 25-й конференции Европейского общества торакальных хирургов (2017, Инсбрук, Австрия), 3-м Всемирном Конгрессе по Кардиоторакоренальным заболеваниям (2016, Марокко, Марракеш), III Международной конференции "Междисциплинарные вопросы торакальной хирургии", посвященной памяти М.И. Перельмана (Москва, 2016).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 11 января 2019 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 34 печатные работы, в том числе 11 в изданиях, рекомендованных ВАК, 7 публикаций 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена на базе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана (зав. кафедрой – проф. Гиллер Д.Б.) ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ (ректор – акад. РАН, проф. Глыбочко П.В.) и УКБ Фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (главный врач – Чернов М.Т.).

Для решения поставленных задач нами были проанализированы истории болезни 1259 пациентов, 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 пациенты были разделены на пять групп:

- 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.

В указанные подгруппы вошли все пациенты с деструктивным туберкулезом легких, выделяющие МБТ с определенной лекарственной чувствительностью и устойчивостью к ПТП, госпитализированные в туберкулезное легочно-хирургическое отделение УКБ Фтизиопульмонологии на хирургическое лечение без исключения. Все группы получали лечение в одном и том же стационаре.

Непосредственная клиническая эффективность выполненных операций была оценена к моменту выписки из стационара УКБ Фтизиопульмонологии по двум основным признакам: отсутствие полостей распада и отсутствие бактериовыделения.

Отдаленные результаты: выживаемость и эффективность (отсутствие полостей распада в легких, обострений туберкулеза и бактериовыделения) были оценены фактическим методом через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после операции.

Характеристика клинических наблюдений

Радикальные операции (613 больных - 48,7%) были выполнены у 80 (25,7%) пациентов группы ШЛУ, 241 (49,3%) группы МЛУ, 53 (49,5%) группы Поли ЛУ, 64 (86,0%) группы Моно ЛУ и 175 (68,6%) группы ЛЧ.

Условно-радикальные операции (575 больных - 45,7%) произведены у 193 (62,1%) пациентов группы ШЛУ, 228 (46,6%) группы МЛУ, 47 (44,0%) группы Поли ЛУ, 32 (33,0%) группы Моно ЛУ и 75 (29,4%) группы ЛЧ.

Паллиативным (71 пациент - 5,6%) хирургическое лечение было у 38 (12,2%) больных группы ШЛУ, у 20 (4,1%) группы МЛУ, у 7 (6,5%) группы Поли ЛУ, у 1 (1,0%) группы Моно ЛУ и 5 (2,0%) группы ЛЧ.

На рисунке 1 отображена группировка больных по устойчивости возбудителя и степени радикальности операции, отмечена закономерность - чем более был устойчив возбудитель, тем реже удавалось выполнить радикальные операции.

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 бактериовыделителями были 1040 (82,6%, 95% ДИ 80,5%-84,7%) из 1259 пациентов.

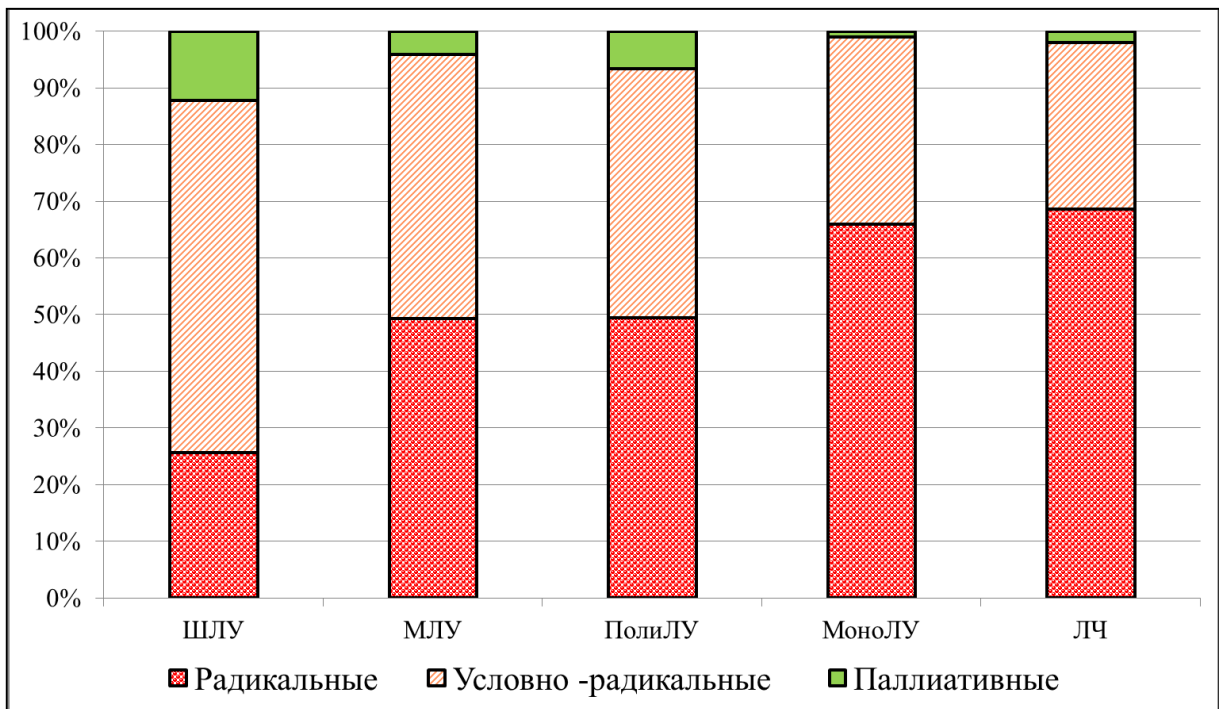


Рисунок 1. Группировка больных по устойчивости возбудителя и степени радикальности операции.

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%.

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 МоноЛУ и 80,4% пациентов - с ЛЧ.

Во всех группах (рис. 2) 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%).

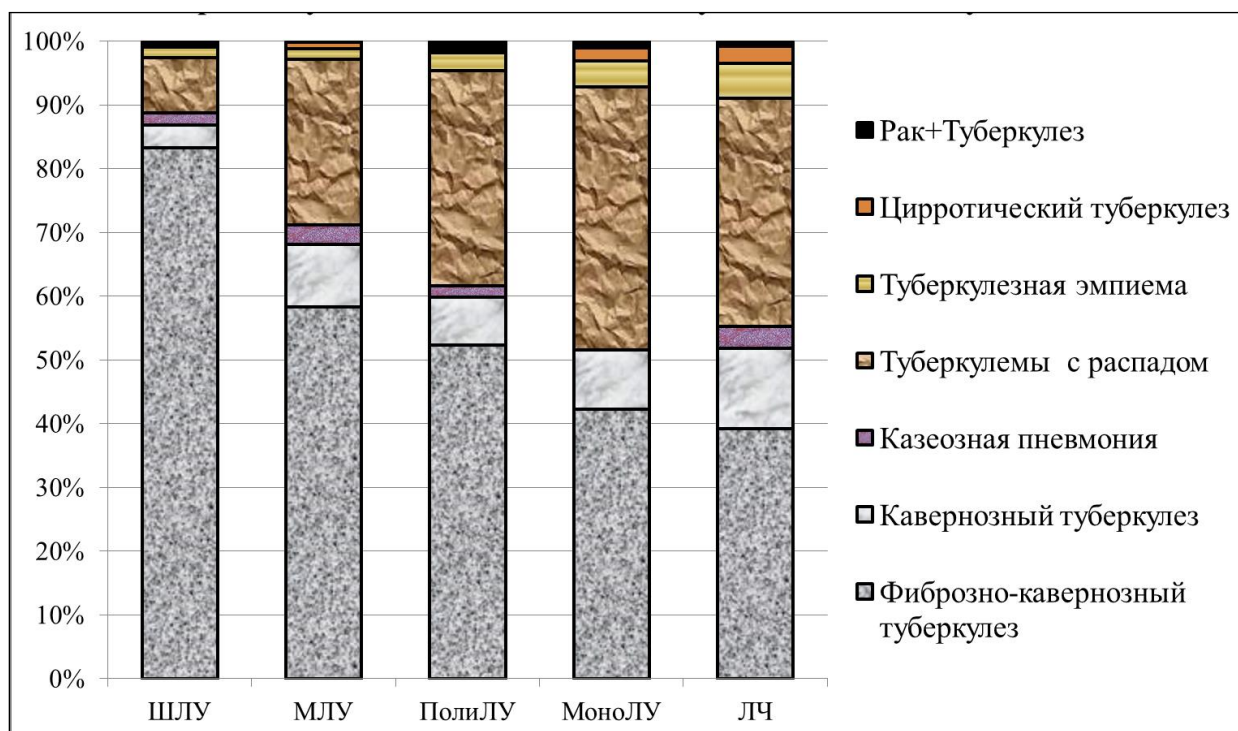


Рисунок. 2 Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза при поступлении в зависимости от устойчивости туберкулеза

Продолжительность заболевания с момента выявления до поступления в клинику (рис. 3) колебалась от полугода до 3 лет и более, причем 61,6% из всех 1259 пациентов имели давность заболевания более 1 года.

Большая распространенность деструктивных изменений (3 и более сегментов) была характерна для туберкулеза с МЛУ, ШЛУ и ПолиЛУ (276чел. - 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%, Поли ЛУ – 14,0%, при этом в группах МоноЛУ и ЛЧ такая распространенность встречалась лишь у 3,1% и 5,5%, соответственно.

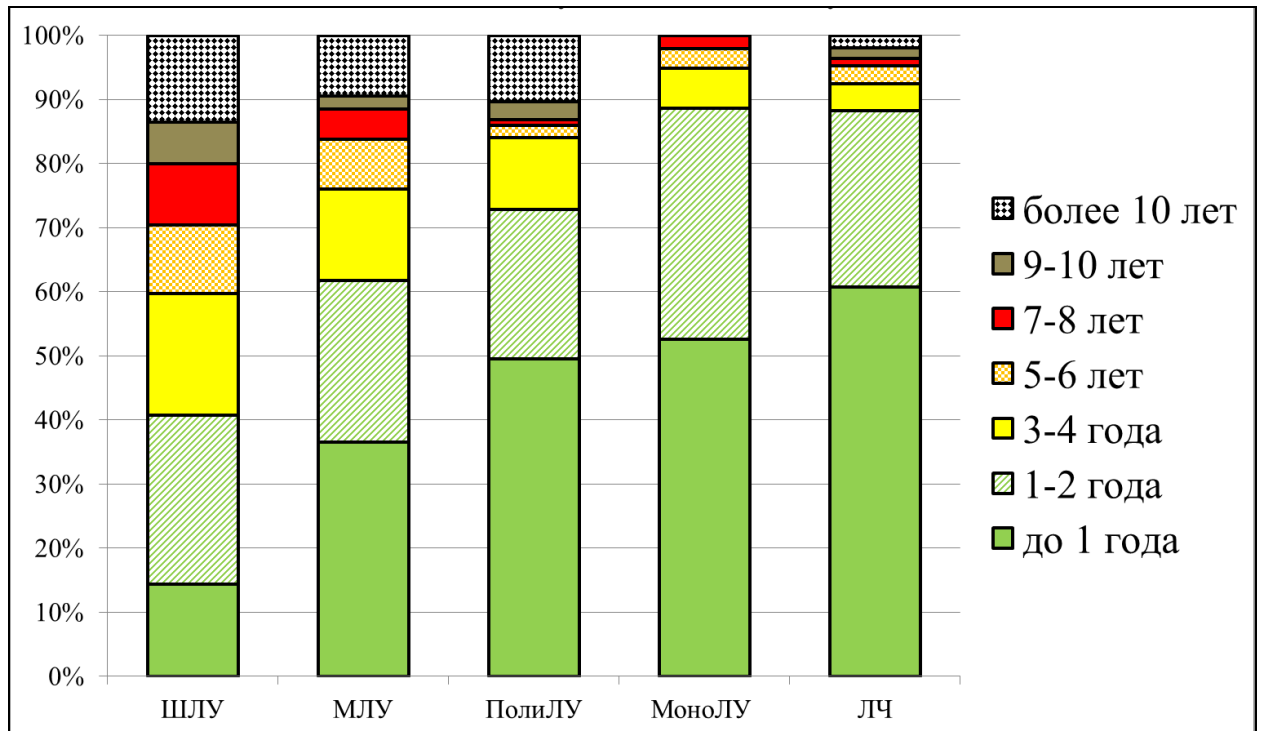


Рисунок 3. Распределение пациентов по длительности заболевания в зависимости от устойчивости возбудителя

Наибольший процент осложнений основного заболевания наблюдался также 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.

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%), 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%.

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 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.

Результаты исследования

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 окклюдий 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 (Рис . 4).

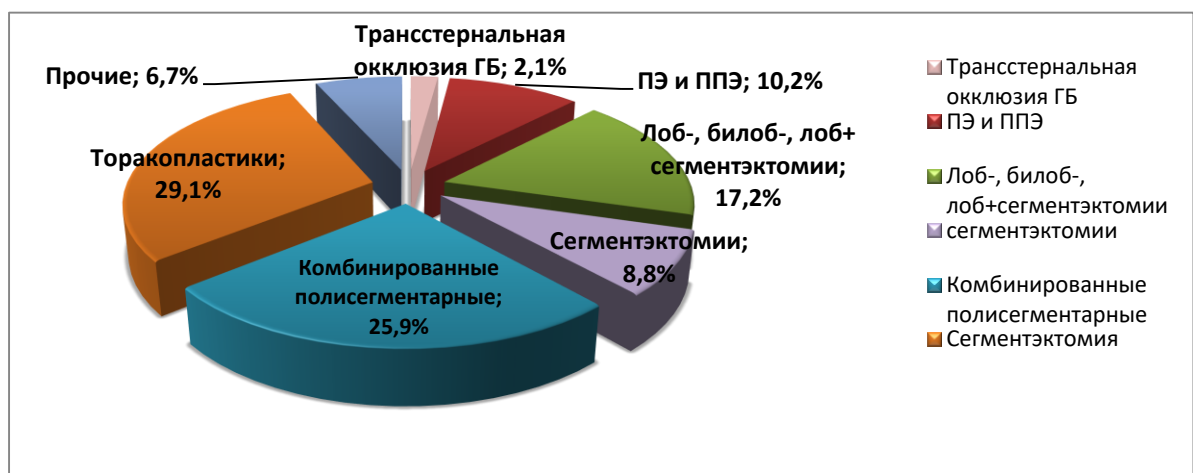


Рисунок 4. Объемы выполненных операций

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.

У больных лекарственно - устойчивым туберкулезом преобладали большие по объему операции (транстернальные 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 операции были выполнены менее чем у половины больных (49,8%), а самым частым видом операций были сегментарные и субсегментарные резекции, 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.

Химиотерапию в полном объеме разворачивали 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 микробиологической и молекулярно-генетической диагностики (ВАСТЕС, мультиплексная ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стрипы GenoTypeMTBDRplus/ GenoTypeMTBDRs и микрочиповые технологии «ТБ-Биочип»).

Увеличение частоты интра- и послеоперационных осложнений, летальности при уменьшении степени радикальности операций является убедительным доказательством того, что хирургическое лечение должно применяться на более 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 условно-радикальных 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.

Эффективность хирургического лечения больных мы оценивали при выписке из клиники по результатам комплексного обследования, включающего данные клинико-лабораторного и рентгенологического исследований.

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. Различия по эффективности лечения на момент выписки между всеми 3 подгруппами достоверны с $p < 0,001$.

Высокая непосредственная эффективность радикальных и условно-радикальных операций была сопоставима в группах с разной степенью лекарственной устойчивости, что представлено в таблице 1 и на рис. 5, лишь незначительно снижаясь в группе оперированных с ШЛУ туберкулезом. 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%.

Таблица 1 – Непосредственные результаты радикальных и условно-радикальных операций в зависимости от ЛУ возбудителя

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

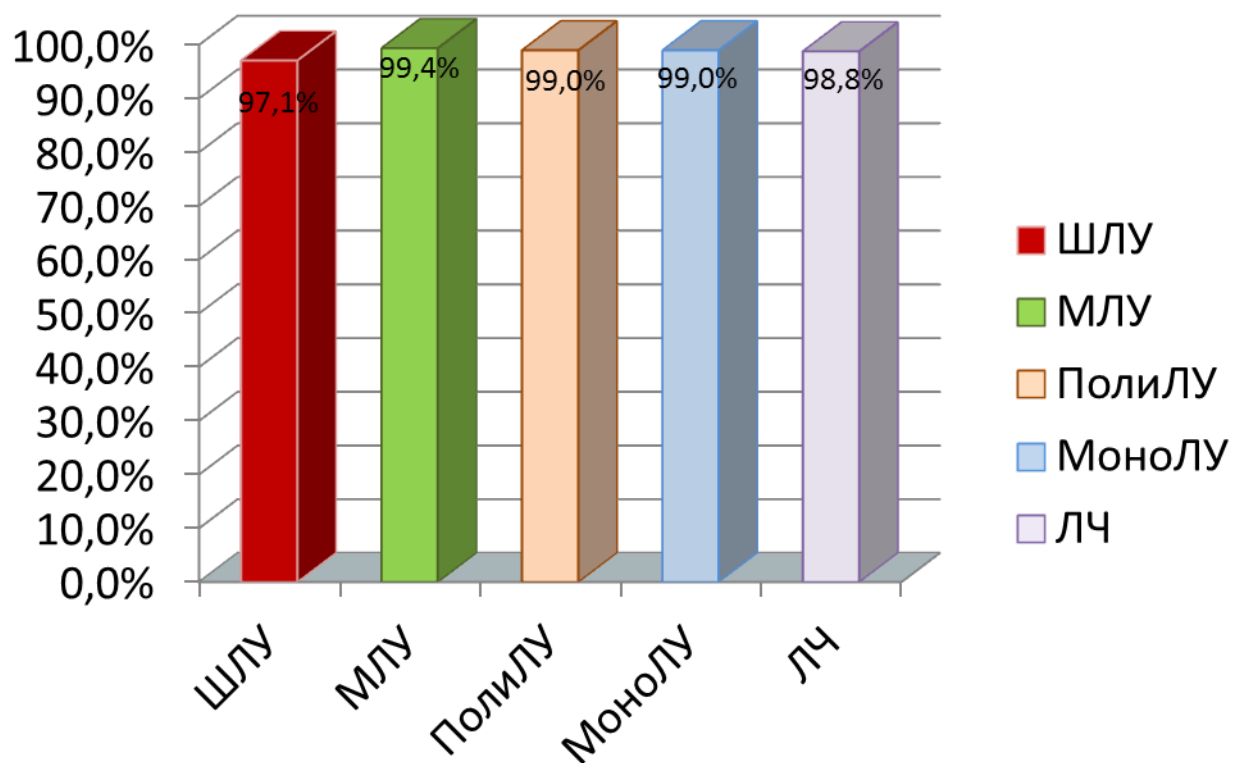


Рисунок 5. Эффективность на момент выписки из стационара оперированных радикально и условно-радикально

Частота послеоперационных осложнений (рис. 6) при ШЛУ была достоверно выше (с суммой всех других 4 подгрупп – с $p < 0,001$). Для остальных 4 подгрупп различия недостоверны.

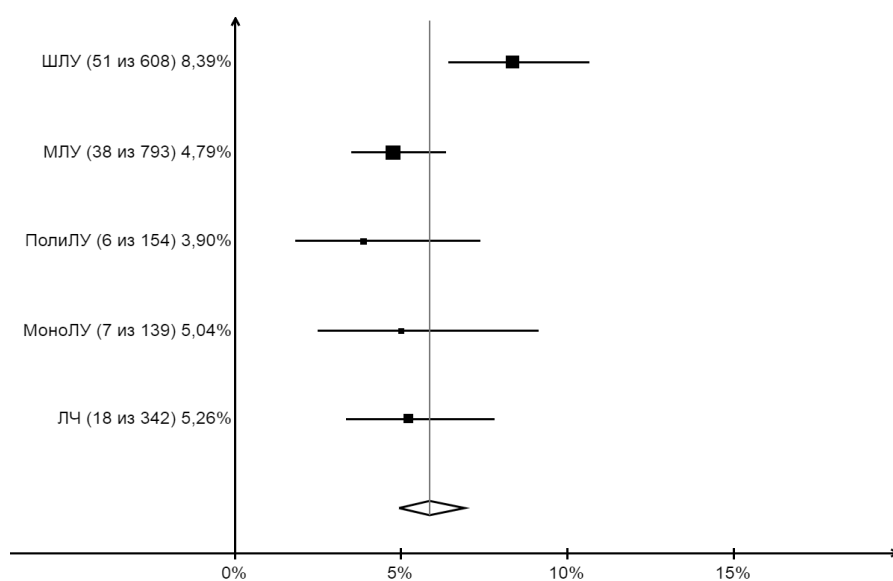


Рисунок 6. Частота послеоперационных осложнений

Непосредственная эффективность лечения в группе оперированных с МЛУ вдвое превысила среднюю эффективность лечения этой группы больных в Море по данным когорты 2013г. и втрое превысила эффективность лечения в Море и РФ в группе оперированных по поводу ШЛУ туберкулеза (Рис. 7).

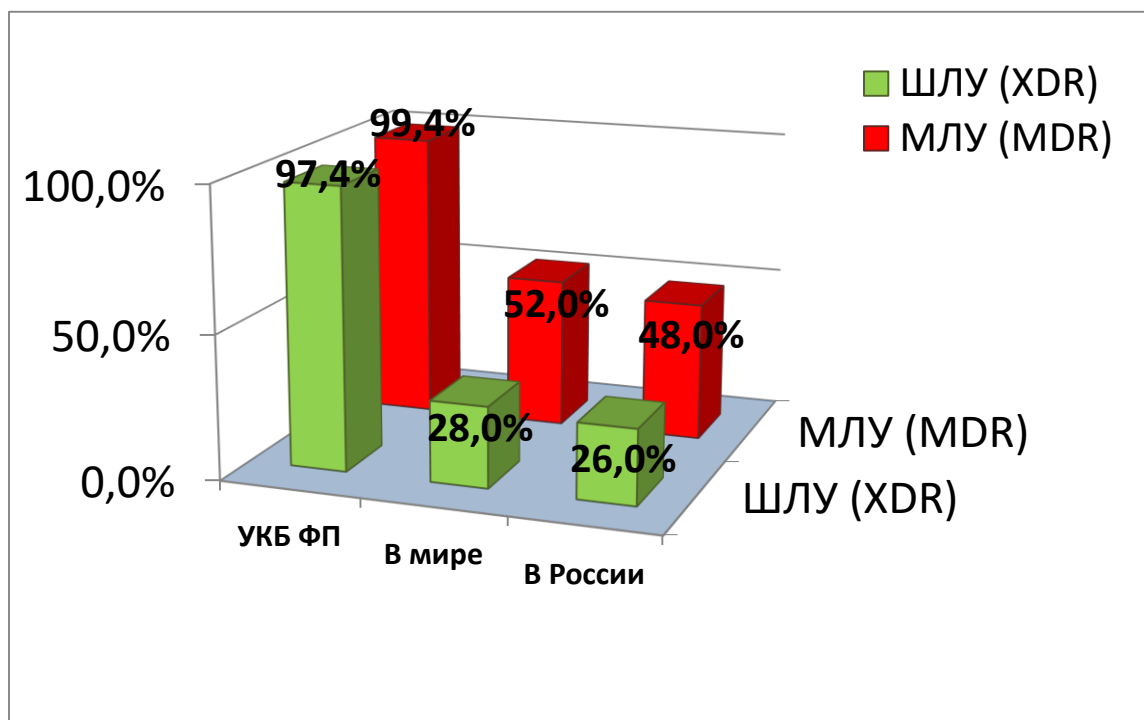


Рисунок 7. Непосредственная эффективность радикально и условно-радикально оперированных больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом в УКБ ФП ПМГМУ в сравнении с результатами лечения в мире и РФ когорты 2013 года

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 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 (Рис. 8).

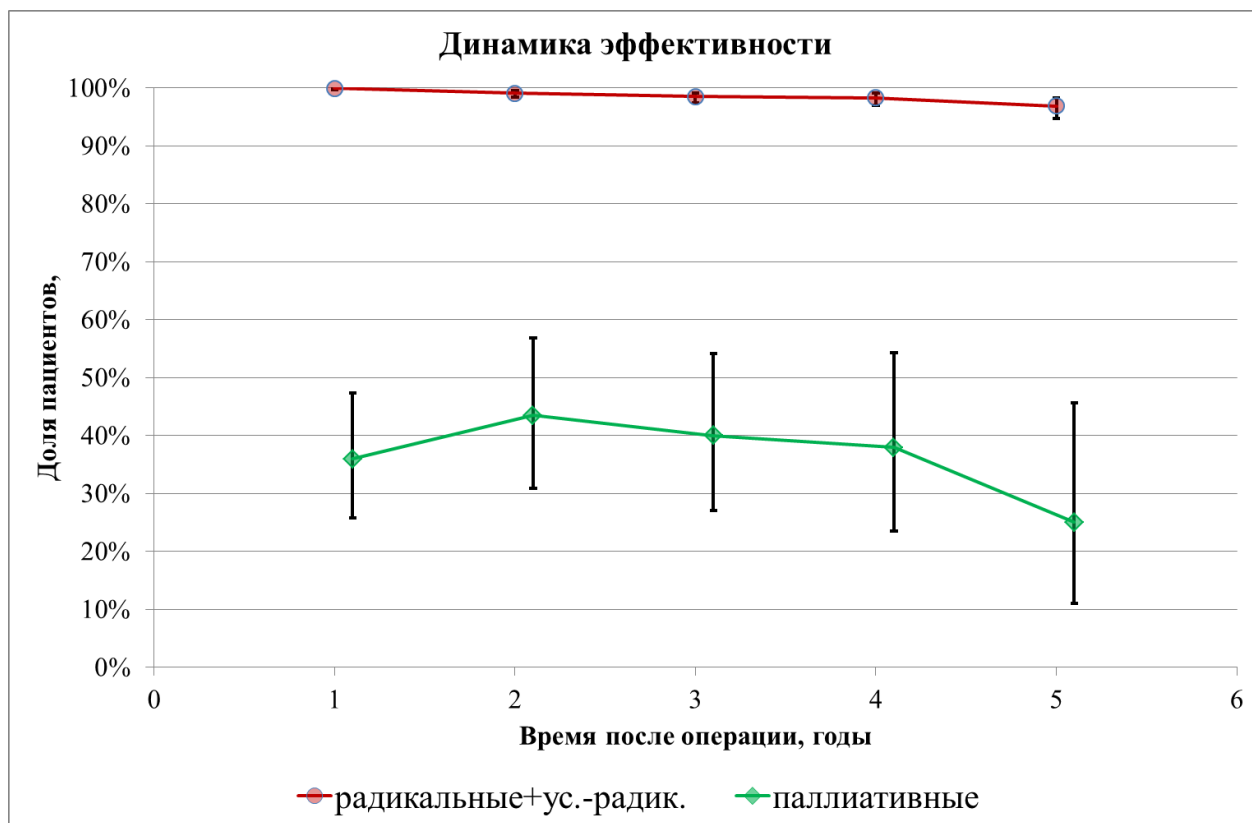


Рисунок 8. Динамика эффективности после радикальных+условно-радикальных и паллиативных операций

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 составили 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.

Существенная отрицательная динамика в снижении эффективности хирургического лечения в отдаленный период отмечена только в группе ШЛУ. (Рис. 9).

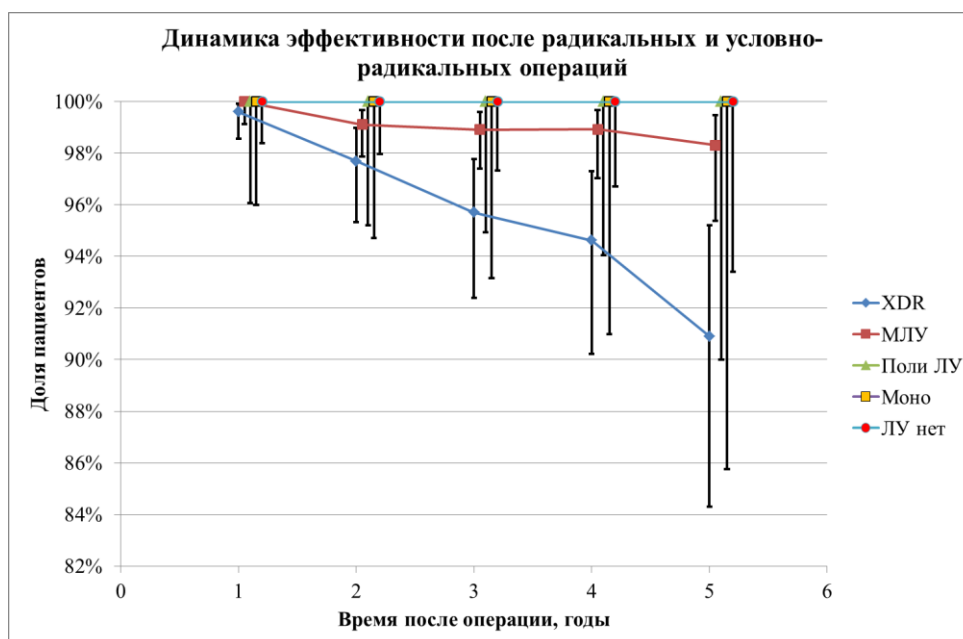


Рисунок 9. Динамика эффективности после радикальных+условно-радикальных операций в зависимости от устойчивости возбудителя

Выживаемость больных, оперированных радикально и условно-радикально, была высокой во всех группах и составила 99,8%; 99,2%; 98,3%; 97,7%; и 95,9%, соответственно (рис.10).

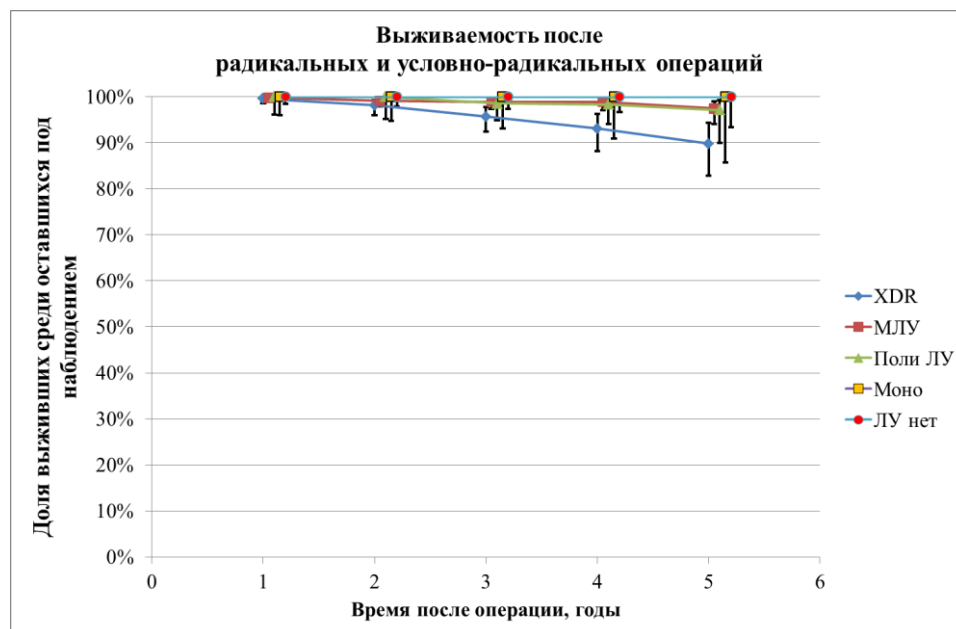


Рисунок 10. Выживаемость больных, оперированных по поводу туберкулеза, в зависимости от степени ЛУ при радикальных и условно-радикальных операциях

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.

Хорошо видно, что восстановление работоспособности очень сильно зависит от радикальности операции. Рисунок 11 демонстрирует, что достоверных различий в подгруппах с разной устойчивостью по доле трудоспособных пациентов после радикальных операций не было.

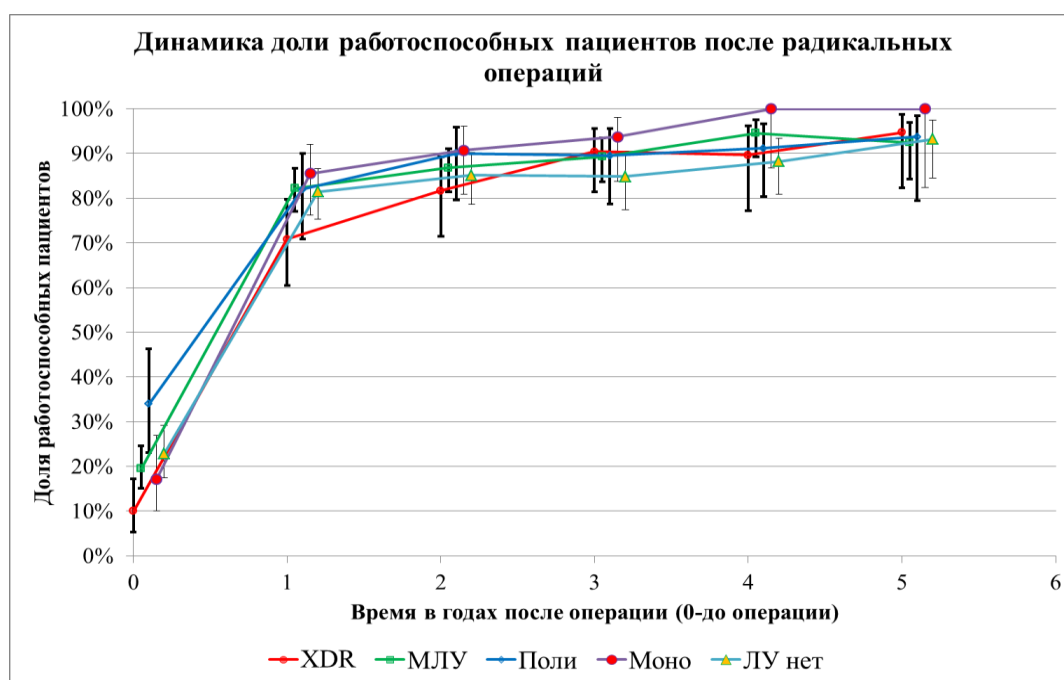


Рисунок 11. Динамика доли работоспособных пациентов после радикальных операций

После условно - радикальных операций (рис. 12) трудоспособность чаще восстанавливалась в группах с меньшей устойчивостью МБТ.

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.

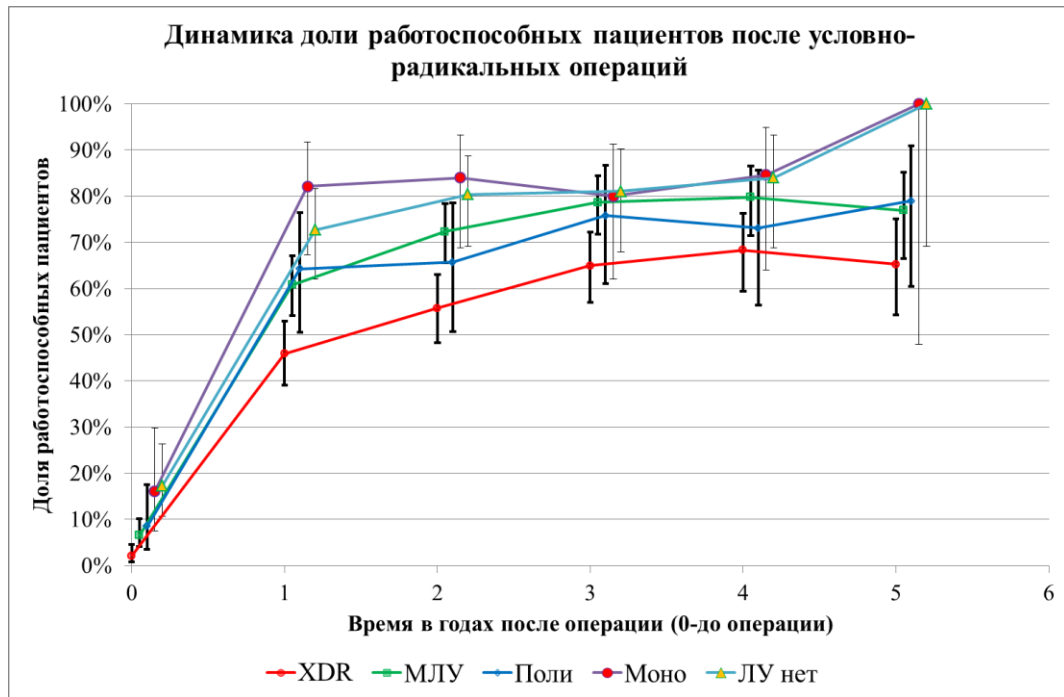


Рисунок 12. Динамика доли работоспособных пациентов после условно-радикальных операций

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 дает 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 – туберкулеза 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 туберкулезе 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 чувствительностью в 59,2% случаев. 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%, ПолиЛУ - 49,5%, МоноЛУ – 86%. Частота применения условно - радикальных операций составила в группах с ШЛУ, МЛУ, ПолиЛУ и МоноЛУ 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 степени 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 97,4%, при

множественной лекарственной устойчивости – 99,4%, полирезистентности – 99,0%, монорезистентности – 99,0% и в лечении туберкулеза сохраненной лекарственной чувствительностью – 98,7%. Эффективность 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 отличалась 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% и 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% и 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 легких позволяет вернуть к активной социальной и трудовой жизни подавляющее большинство больных (через 5 лет после операции работали 94,0% 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 составила 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%, соответственно, 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 условно - радикального хирургического лечения МЛУ и ШЛУ туберкулеза позволяет рекомендовать более широкое и ранее применение хирургического метода во фтизиатрии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Асанов Б.М., Васильева И.А., **Ениленис И.И.**, Устинов А.В. Основы хирургического лечения множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // 15 национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник тезисов. – М. - 2005. - С. 199.
2. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Токаев К.В., Васильева И.А., Асанов Б.М., **Ениленис И.И.**, Бондарев Г.Б., Бондарев Г.Б., Устинов А.В. О частоте возникновения показаний к хирургическому лечению туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы научной сессии, посвященной 85летию ЦНИИТ РАМН. - М. - 2006. - С. 153 - 154.
3. Карпина Н.Л., Наумов В.Н., Шайхаев, А. Я., Титюхина, М. В., Сигаев А.Т., **Ениленис И.И.** Лечебный плазмаферез у больных деструктивным туберкулезом легких // **Проблемы туберкулеза и болезней легких.** - 2006. - N 6. - С. 14-17.
4. Шайхаев А.Я., Гиллер Д.Б., Зюзя Ю.Р., **Ениленис И.И.**, Асанов Б.М., Бижанов А.Б. и др. Частичные резекции легких у больных туберкулезом с МЛУ микобактерий // Туберкулез в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров под ред. М.И. Перельмана. – Москва. – 2007. – С. 465 - 466.
5. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Васильева И.А., Токаев К.В., Асанов Б.М., Нефедов А.В., **Ениленис И.И.** и др. Тактика химиотерапии на этапах хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров под ред. М.И. Перельмана. – Москва. – 2007. – С. 464 - 465.
6. Гиллер Д.Б., Шайхайев А.Я., Васильева И.А., Зюзя Ю.Р., **Ениленис И.И.** и др. Эффективность частичных резекций легких у больных

туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // **Проблемы туберкулеза и болезней легких.** - 2008. - Т. 85. - № 5. - С. 6-10.

7. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Токаев К.В., **Ениленис И.И.** и др. Непосредственные результаты хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью // **Туберкулез и болезни легких.** - 2010. - Т. 87. - № 3. - С. 18-22.

8. Глотов А.А., Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Мартель И.И., **Ениленис И.И.** и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких с устойчивостью МБТ к лекарственным препаратам // Актуальные проблемы хирургического лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний легких. Материалы научно-практической конференции. 20-21 мая 2010г. – Москва. – 2010. – С. 60-62.

9. Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Гиллер Г.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.** и др. Хирургическая тактика и результаты лечения казеозной пневмонии (обзор литературы и собственные наблюдения) // **Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2010. - №1. – С.54-58.

10. Патент РФ на изобретение № **2428942**, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома / Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Щербакова Г.В., Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Мургустов И.Б., Колмаков Н.М. – 2010112151/14, заявл.30.03.2010, **опубл. 20.09.2011**, Бюл. №26.

11. Патент РФ на изобретение № **2427327**, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ хирургического лечения постпневмонэктомического синдрома / Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Щербакова Г.В., Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Мургустов И.Б., Колмаков Н.М. – 2010112156/14, заявл. 30.03.2010, **опубл. 27.08.2011**, Бюл. №24.

12. **Патент РФ на изобретение № 2413469**, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ видеоассистированной экстраплевральной лечебной торакопластики / Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Мартель И.И., Асанов Б.М., Глотов А.А., Токаев К.В., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Щербакова Г.В. – 2009126422/14, заявл. 10.07.2009, **опубл. 10.03.2011, Бюл. №7.**

13. Гиллер Д.Б., Огай И.В., Мартель И.И., Токаев К.В., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Гедымин Л.Е., Полуэктова Ф.Г., Панова Л.В., Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Мургустов И.Б. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом», 20-22 октября 2011. – СПб. – 2011. – С.345-346.

14. Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Глотов А.А., Огай И.В., Мартель И.И., **Ениленис И.И.**, Мургустов И.Б., Имагожев Я.Г., Короев В.В. Радикальные операции в лечении послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №4. – с. 101-102.

15. Мартель И.И., Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Мургустов И.Б. Хирургия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №5. – с. 43.

16. Токаев К.В., Гиллер Д.Б., Огай И.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Мургустов И.Б. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких с ХDR МБТ // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №5. – с. 190-191.

17. Короев В.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Имагожев Я.Г., Мургустов И.Б., Кесаев О.Ш., Гиллер Д.Б. Обширные комбинированные резекции в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких // Сеченовский вестник. – 2012. - №2(8). – С.24-29.

18. Имагожев Я.Г., Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Мургустов И.Б., Короев В.В., Кесаев О.Ш. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза единственного легкого // Сеченовский вестник. – 2012. - №2(8). – С.29-33.

19. Кесаев О.Ш., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Имагожев Я.Г., Мургустов И.Б., Короев В.В., Гиллер Д.Б. Хирургическое лечение бронхо-плевральных осложнений после пневмонэктомий // Сеченовский вестник. – 2012. - №2(8). – С.33-37.

20. Мургустов И.Б., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Имагожев Я.Г., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Д.Б. Повторные резекции легкого в лечении послеоперационных рецидивов туберкулеза в ранее резецированном легком // Сеченовский вестник. – 2012. - №2(8). – С.37-41.

21. Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Мартель И.И., Бижанов А.Б., Глотов А.А., **Ениленис И.И.**, Имагожев Я.Г. и др. Хирургическое лечение больных с деструктивным туберкулезом единственного легкого // II международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии». Материалы конгресса. Санкт-Петербург. - 2012.- С.148-150.

22. Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Мартель И.И., Глотов А.А., **Ениленис И.И.** Методы лечения остаточной плевральной полости после пневмонэктомии или частичной резекции легкого, при негерметичном легком травматического генеза // Протокол №5 (257) заседания Московского общества торакальных хирургов от 21.09.2010. Туберкулез и болезни легких. – 2012. - №1. – С. 66.

23. Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Мартель И.И., Глотов А.А., Устинов А.В., **Ениленис И.И.**, Мургустов И.Б., Имагожев Я.Г., Кесаев О.Ш., Короев В.В. Удаление ранее резецированного легкого // Протокол № 13 (265) заседания Московского общества торакальных хирургов от 17.05.2011. Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №3. – С. 50-51.

24. Гиллер Д.Б., Мургустов И.Б., Мартель И.И., **Ениленис И.И.**, Глотов А.А., Кесаев О.Ш.. Повторные резекции легкого у больных с послеоперационным рецидивом туберкулеза в оперированном легком // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2015. - №8. – Выпуск 2. - С. 14 – 19.
25. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Имагожев Я.Г., **Ениленис И.И.**, Бижанов А.Б., Глотов А.А. Резекция единственного легкого и пневмонэктомия после резекции противоположного легкого в лечении туберкулеза // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2015. - №9. –С. 35 – 42.
26. Giller D., Martel I., Glotov A., **Enilenis I.**, Bijanov A. Restpneumonektomie zur Behandlung der Rezidivtuberkulose. // Zentralblatt für Chirurgie. – 2015. – B. – 140. – FV.17 – S.87.
27. Giller D., Martel I., Murgustov I., **Enilenis I.**, Glotov A., Bijanov A. Rezidiveingriffe bei Patienten mit Rezidivtuberkulose nach vorausgegangener Lungenresektion wegen Tuberkulose // Zentralblatt für Chirurgie. – 2016. – B.141. – FV.9 - S.01.
28. Giller D., Martel I., Glotov A., **Enilenis I.**, Bijanov A., Kesaev O., Koroev V. Die chirurgische Behandlung von tuberkulösen Empyemen bei Kindern // Zentralblatt für Chirurgie. – 2017. – B.142. – V.3 - S.80.
29. Giller D.B., Giller B.D., Giller G.V., Shcherbakova G.V., Bizhanov A.B., **Enilenis I.I.**, Glotov A.A. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 1 May 2018. - Volume 53, Issue 5. - P. 967–972.
30. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Бижанов А.Б., **Ениленис И.И.**, Гиллер Б.Д., Щербакова Г.В., Короев В.В., Кесаев О.Ш. Напряженный пневмоперикард как осложнение трансстернальной трансперикардальной окклюзии культи главного бронха // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. - №6. – С. 106 – 108.

31. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., **Ениленис И.И.**, Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Бижанов А.Б., Григорьев Ю.Г., Лавров В.Н. Сложности диагностики и лечения туберкулезной эмпиемы плевры, осложненной туберкулезным натечником грудной клетки, деструкцией диафрагмы и пенетрацией в печень (клин. наблюдение) // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2018. – Том 8. - №4. – С. 262-268.

32. Гиллер Д.Б., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Щербакова Г.В., **Ениленис И.И.**, Григорьев Ю.Г., Лавров В.Н., Шилова М.В. Случай несвоевременной диагностики врожденной правосторонней транспозиции дуги аорты, повлекший большие трудности в хирургическом лечении бронхиального свища после левосторонней пневмонэктомии (клин. наблюдение) // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2018. – Том 8. - №4. – С. 256-261.

33. Бижанов А.Б., Мартель И.И., Гиллер Д.Б., **Ениленис И.И.**, Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Григорьев Ю.Г., Лавров В.Н. Роль рентгенологических методов исследования в лечении искусственным пневмотораксом пациентки с деструктивным туберкулезом легких и сопутствующей ВИЧ-инфекцией (клин. наблюдение) // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – Том 9. - №1. – С. 234-240.

34. Гиллер Д.Б., Короев В.В., Мартель И.И., Кесаев О.Ш., **Ениленис И.И.**, Никифорова Т.В., Глотов А.А. Роль сцинтиграфии в планировании обширных комбинированных резекций при распространенном деструктивном туберкулезе легких на клиническом примере ребенка 9 лет // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2019. – Том 9. - №1. – С. 248-255.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП – антибактериальные препараты
- ВАТС – видеоассистированная торакоскопия
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДИ - доверительный интервал
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖЕЛ - жизненная емкость легких
- КТ - компьютерная томография
- КУМ - кислотоустойчивые микобактерии
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МЛУ (MDR) – множественная лекарственная устойчивость
- МоноЛУ – монорезистентность
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую минуту
- ПолиЛУ – полирезистентность
- ПП - пневмоперитонеум
- ПТД – противотуберкулезный диспансер
- ПТП – противотуберкулезные препараты
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- ПЭ – пневмонэктомия;
- ППЭ – плевропневмонэктомия
- ТЛЧ - тест лекарственной чувствительности
- ТОД – туберкулез органов дыхания
- ТПЛ – торакопластика
- ФВД - функция внешнего дыхания
- ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез
- ШЛУ (XDR) – широкая лекарственная устойчивость