

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

На правах рукописи

Пенаги Сурхаб Ниджат-Алиевич

Комплексное послеоперационное лечение с применением препарата
«Иммуноглобулин человека нормальный» в раннем периоде после
пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным
туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью
микобактерий.

14.01.17 – хирургия

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор М. А. Багиров

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Г.Н. Можокينا

Москва, 2019г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5-13
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	14-36
Введение.....	14-17
1. Методы лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	17-18
2. Хирургическое лечение больных распространёнными деструктивными формами туберкулеза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	18-21
3. Послеоперационные осложнения у больных туберкулёзом после пневмонэктомии.....	21-22
4. Особенности предоперационной подготовки к пневмонэктомии больных распространёнными деструктивными формами туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий	22-28
5. Применение в хирургии иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения	28-36
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования.....	37-53
2.1. Материалы исследования	37
2.1.1. Состав и клиническая характеристика больных туберкулёзом.....	38-43
2.1.2. Характеристика больных туберкулёзом основной группы и группы сравнения.....	43-48
2.2. Методы обследования больных.....	49-53
ГЛАВА 3. Влияние иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения на показатели гемограммы и иммунного статуса у больных распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	54-75
3.1. Анализ показателей гемограммы и иммунного статуса у больных с распространённым деструктивным туберкулёзом лёгких с множественной	

лекарственной устойчивостью микобактерий в периоде предоперационной подготовки к пневмонэктомии.....	54-63
3.2. Анализ показателей гемограммы и иммунного статуса у больных после пневмонэктомии. Влияние иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения на данные показатели.....	63-75
ГЛАВА 4. Влияние иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения на результаты хирургического лечения больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....	76-97
4.1. Результаты хирургического лечения больных распространённым деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий	76-94
4.2. Показания к применению иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения у больных туберкулезом лёгких в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии.....	94-97
Заключение.....	98-112
Выводы.....	113-114
Практические рекомендации.....	115
Список литературы.....	116-132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЧНВ[IgG + IgM + IgA] - иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA] для внутривенного введения.

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

АБТ – антибактериальная терапия

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

КЗ – казеозная пневмония

ЦТ – цирротический туберкулез

ПТП – противотуберкулезные препараты

ФБС – фибробронхоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

КТ – компьютерная томография

НКГБ – несостоятельность культи главного бронха

S – стрептомицин

H – изониазид

R – рифампицин

E – этамбутол

Z – пипразинамид

Km – канамицин

Amk – амикацин

Fq – фторхинолон

Eto – этионамид

PAS – парааминосалициловая кислота

Pto – протионамид

ЦИК-циркулирующие иммунные комплексы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Хирургическое лечение больных распространенными деструктивными формами туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий представляет сложную проблему фтизиатрии.

Основными показаниями к хирургическому лечению больных деструктивными формами туберкулеза легких являются недостаточная эффективность химиотерапии, особенно, при множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ и ШЛУ МБТ), а также необратимые морфологические изменения органов дыхания [8,26,30,63]. Сохранение бактериовыделения перед операцией многими хирургами рассматривается как иницирующий фактор возможного прогрессирования туберкулеза в ближайший послеоперационный период [27,32,41,54]. Самая высокая вероятность осложнений в послеоперационном периоде характерна для операции пневмонэктомии [27,41,54]. Наиболее опасными осложнениями инфекционного характера являются послеоперационная пневмония единственного легкого, обострение туберкулезного процесса в единственном легком, эмпиема плевры с бронхиальным свищом или без свища. По данным различных источников [26,41,54,60,78], развитие эмпиемы плевры с бронхиальным свищом после пневмонэктомий, выполненных по поводу прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких, наблюдается от 13,3 до 23% случаев, а летальность от этого осложнения колеблется от 20 до 50%. Частота эмпиемы без свища составляет от 5,8 до 12% [41,78]. Значимым фактором риска, который способствует прогрессированию туберкулезного процесса и ухудшает непосредственные результаты хирургического лечения, является недостаточность иммунитета. Как показали многочисленные исследования [4,9,20,44,45,58,82], возникновение и характер течения туберкулезной инфекции зависят от эффективного функционирования иммунной системы. В исследованиях [10,42,45,53,82] показано, что у больных с прогрессирующим фиброзно-

кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких имеются в той или иной степени, выраженные иммунологические нарушения в клеточном и цитокиновом звеньях.

По данным авторов [1,10,42], у 70% - 90% больных при прогрессировании ФКТ выявлены нарушения клеточного звена иммунитета. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе характерны для больных с наличием множественных полостей распада в легких. Исходные нарушения иммунитета у таких больных могут усугубляться операционной травмой, кровопотерей, анестезией [29].

С учетом вышеизложенного есть основания полагать, что включение в комплексное лечение больных туберкулезом средств, нормализующих иммунитет, на этапе предоперационной подготовки позволит уменьшить число послеоперационных осложнений [1,10,44,82]. Так, применение препарата ронколейкина® в комплексной предоперационной подготовке у больных прогрессирующим ФКТ легких на треть улучшает непосредственные результаты хирургического лечения в плане уменьшения частоты специфических послеоперационных бронхолегочных осложнений, а также улучшает исходно измененные показатели иммунитета [10,42]. Использование препарата глутоксим® у больных с различными формами туберкулеза в течение 14 дней во время предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде позволило уменьшить число послеоперационных осложнений [1,72,74].

Степень разработанности темы. У больных с большим риском послеоперационных осложнений в связи с хронической туберкулезной интоксикацией и сохраняющимся бактериовыделением МЛУ МБТ и имеющих исходно сниженный иммунитет, целесообразно проведение профилактических мероприятий с использованием иммунокорректирующих препаратов не только на этапе предоперационной подготовки, но и в раннем послеоперационном периоде.

Наиболее предпочтительным препаратом для использования в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений является препарат иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Введение. В последнее десятилетие в Российской Федерации отмечается стабильная положительная динамика изменения основных эпидемических показателей по туберкулезу [11,12,15,22,57]. Регистрируемая заболеваемость туберкулезом стала снижаться практически по линейной зависимости, достигнув в 2014 г. значения 59,5; в 2015 г. - 57,7, в 2017-48,5 на 100 тысяч населения. Заболеваемость туберкулезом мужчин в Российской Федерации в 2,5 раза больше, чем женщин, и наблюдалась среди лиц в возрасте 35–44 лет. У женщин максимум заболеваемости приходится на фертильный возраст – 25–34 года [11].

Начиная с 2006 года, отмечено более, чем двукратное (в 2,2 раза) снижение показателя смертности от туберкулеза до уровня 9,1 на 100 тысяч населения к 2015 году. Однако максимум показателя смертности от туберкулеза постепенно сместился из возрастного диапазона 50–54 года в диапазон от 30 до 44 лет. Более 80% среди умерших от туберкулеза - лица трудоспособного возраста [15,22].

Однако, несмотря на всеобщие усилия международных и отечественных медицинских структур, направленных на улучшение эпидемической обстановки, успешное лечение туберкулёза зафиксировано лишь в 52% всех случаев [135]. Низкая эффективность лечения связана с проблемой увеличения числа больных с распространённым и деструктивным характером патологии, острым и прогрессирующим течением болезни, а также наличием среди впервые выявленных случаев больных с запущенными формами заболевания [7,36,39,47].

В структуре выявляемого туберкулеза превалирует туберкулез легких (89,9%), который является наиболее эпидемически опасной локализацией заболевания. Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких доля деструктивных форм, зарегистрированных в противотуберкулезных учреждениях субъектов РФ, снизилась до 43,8% к 2014 г. Однако показатель распространенности деструктивных форм туберкулеза легких еще в 2,8 раза превышает регистрируемую заболеваемость туберкулезом легких с

деструктивными изменениями, что является признаком накопления тяжелых форм туберкулеза легких в контингентах в результате недостаточно эффективного лечения. Общий уровень распространенности больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) в стране в 2014 г. составил 14,1 на 100 тыс. населения, а в некоторых федеральных округах-до 25,6 и 32,0 на 100 тыс. населения [11,84].

Низкую эффективность лечения больных туберкулезом связывают с ростом случаев инфицирования пациентов бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [11,19,22,33,57,84,88,98].

Лекарственная устойчивость – природное свойство МБТ приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в том числе к воздействию противотуберкулезных препаратов, и является одним из эволюционных механизмов, который наблюдается среди представителей практически всех бактериальных патогенов [132,133]. МЛУ, определяемая как устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно, является результатом спонтанных мутаций в геноме бактерий. Однако многие авторы считают, что лекарственно-устойчивый туберкулез с МЛУ возбудителя является не просто следствием естественного мутагенеза, а, главным образом, результатом генных изменений при неадекватной лекарственной терапии (нарушение режима, неправильно подобранные препараты, некачественные препараты) [4,62,90,93,132]. По данным М.В. Шиловой [84], МЛУ МБТ у 80% больных туберкулезом формируется в результате неудачи на разных этапах лечения и диспансерного наблюдения.

Некоторые исследователи считают, что образование и размножение лекарственно-устойчивых штаммов происходит ещё как результат иммунной дисрегуляции при развитии инфекции в организме больного [20,34,45,52,58,64,89,96,97,100]. Течение болезни и прогноз при МЛУ туберкулезе значительно отличается от туберкулеза, чувствительного к лекарственным препаратам [45,64,90,97,126].

Начиная с 1999г., в Российской Федерации регистрируется рост доли туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных: с 6,7% в 1999 г. до

20,4% в 2014 г. Доля таких больных среди всех больных туберкулезом с бактериовыделением достигла в 2014 г. 43,9%. Значительную часть бациллярного ядра с МЛУ МБТ представляют больные хроническими формами туберкулеза [12,19,22,98]. В 2015 г. показатель доли туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных вырос до 29% [57].

Именно широкое распространение лекарственно-устойчивых штаммов МБТ определяет мировую эпидемическую значимость туберкулеза. По данным ВОЗ, Российская Федерация относится к 18 странам с высоким бременем туберкулеза, что связано с ростом значений показателей заболеваемости, распространенности и абсолютного числа больных с МЛУ возбудителя [135,136]. Россия является одной из трех стран - лидеров, наряду с Китаем и Индией, по числу больных туберкулезом с МЛУ МБТ, на долю которых приходится 480 тысяч зарегистрированных случаев [136].

Как показывает многолетний опыт, наличие у больных МЛУ МБТ при лёгочном туберкулёзе приводит к деструктивным и распространённым формам заболевания, к значительному снижению эффективности консервативного лечения и ведет к высокой летальности (до 80%) [16,28,30,33, 36,46,56,67,69]. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в настоящее время недостаточно высока и составляет 47,6% [19,22,69], что обусловлено трудностями длительного ежедневного применения большого количества лекарственных препаратов и их плохой переносимости.

В последние годы отмечается расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ, особенно к препаратам фторхинолонов и инъекционных аминогликозидов, и формированием наиболее опасной разновидности туберкулеза - туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ МБТ). По данным ВОЗ, почти 10% от всех случаев туберкулеза с МЛУ МБТ имеют широкую лекарственную устойчивость [135].

Туберкулез легких с ШЛУ МБТ чаще наблюдается у больных с предшествующей химиотерапией препаратами основного и резервного ряда в

анамнезе, характеризуется хроническими распространенными деструктивными процессами в легких и наибольшим спектром лекарственной устойчивости возбудителя. По данным А.Г. Самойловой [69], формирование ШЛУ МБТ наблюдается у 30,0% больных с первичной МЛУ МБТ, получавших стартовую эмпирическую схему терапии комбинацией препаратов основного и резервного ряда. Два и более курсов такой химиотерапии в анамнезе отмечалось у 77,7% больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. Распространенный деструктивный процесс на три и более долей легких является медицинским фактором риска развития ШЛУ МБТ. Так, формирование ШЛУ МБТ наблюдается у 19,6% больных с распространенностью деструктивного процесса на три доли легких и более по сравнению с 6,9% больных, имеющими меньшую распространенность процесса. Больные с ШЛУ МБТ - наиболее тяжелый контингент больных туберкулезом в плане эффективности лечения и прогноза исхода заболевания.

1. Методы лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

К основным методам лечения больных туберкулезом легких относят химиотерапию, коллапсотерапию (искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум, бронхоблокация) и хирургическое лечение [62,79,81]. Для лекарственного лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ применяются режимы химиотерапии, основанные на ряде принципов. Используется комбинация из 4-6 и более ПТП на основе результата определения лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами. Лечение проводится в две фазы, длительно, в течение 6-24 месяцев. В фазу интенсивной терапии используются ПТП, обладающие преимущественно бактерицидным действием и максимальным воздействием на популяцию МБТ. При этом исчезают клинические проявления, уменьшаются инфильтративные и деструктивные изменения в органах, предотвращается развитие лекарственной устойчивости. Во вторую фазу лечения – фазу продолжения, происходит дальнейшая инволюция туберкулезного

процесса, восстанавливаются функциональные возможности организма, предотвращается обострение туберкулезного процесса [55,61,62,77,90,115,134].

В комплексном лечении больных туберкулезом, особенно с МЛУ/ШЛУ возбудителя, важную роль играют хирургические методы лечения [3,7,8,16,24,35,81,86]. Своевременное хирургическое вмешательство на ранних этапах патологических изменений в лёгких может сократить срок химиотерапии и затем клинически излечить больного [3,26,28,46,59,65,67,75]. Среди впервые выявленных больных активным туберкулезом показания к операции имеются у 15% пациентов [84]. При хроническом туберкулёзном процессе развиваются необратимые морфологические изменения, которые вызывают осложнения и тяжёлое течение болезни. Так, к осложнениям инфильтративного туберкулеза относят казеозную пневмонию, образование множественных каверн и бронхогенное распространение процесса [47,56,83,85,131].

При фиброзно-кавернозном процессе, особенно при осложненном течении болезни, хирургическое вмешательство может быть практически единственной эффективной альтернативой для лечения больных [7,8,16,36,46]. В случаях развития распространённых деструктивных форм туберкулеза при МЛУ/ШЛУ возбудителя и крайне низкой эффективности химиотерапии, необходимость использования хирургических методов лечения значительно возрастает [66,67,76,88,94,101,104,112].

2. Хирургическое лечение больных распространёнными деструктивными формами туберкулеза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

Низкая эффективность консервативного лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ, малая продолжительность жизни и большая эпидемическая опасность этой категории пациентов делают показания к хирургическому лечению абсолютными.

Основными формами, требующими хирургического лечения, являются

фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, поражение легкого в сочетании с хронической эмпиемой плевры, множественные каверны в одном лёгком, разрушенное лёгкое, посттуберкулёзный стеноз главного бронха с поражением лёгкого [63,66,75,104,112]. При обширных необратимых туберкулезных изменениях в легком, при наличии угрожающих осложнений, требующих немедленного удаления лёгкого по витальным показаниям (лёгочное кровотечение) выполняется операция пневмонэктомия. При пневмонэктомии удаляют все лёгкое, при обширных патологиях лёгкого с эмпиемой плевральной полости выполняют плевропневмонэктомию (удаление лёгкого с воспалённым плевральным мешком). В таком случае операция удаления лёгкого является наиболее эффективным и единственно возможным вариантом лечения [41,62,66,134,137]. Частота выполнения пневмон- и плевропневмонэктомии составляют всего 3-6% от всех фтизиохирургических операций, выполняемых в РФ, а частота осложнений и летальных исходов самая высокая [24,41,84].

Как подтверждают многочисленные исследования, наилучшие результаты хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом лёгких наблюдаются при достижении стабилизации прогрессирующего течения патологического процесса во время предоперационной подготовки [75,104,127,129].

А.О. Аветисян [1], на основе анализа литературы и собственных наблюдений, выделяет следующие факторы риска специфических послеоперационных осложнений.

1. Сохраняющееся перед операцией массивное бактериовыделение, при котором обострение туберкулеза происходит у 35% оперированных больных, эмпиема плевры без бронхиального свища - у 15%, эмпиема плевры с бронхиальным свищем - у 10%. Причем, клиническое течение специфических плеврорегочных осложнений у больных с некупированным бактериовыделением отличается особой тяжестью и, как правило, требует применения повторных операций.

2. Фактор лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ. Различия в частоте послеоперационных осложнений в зависимости от наличия или отсутствия ЛУ достигают 4-7 кратной величины. При сохранении чувствительности МБТ эффективность хирургического лечения достигает 92,8%, в то время как у больных с ЛУ к 6 препаратам она находится на уровне 50%, а тяжесть плеврорегочных осложнений имеет неблагоприятный прогноз.

3. Фактор распространенности специфического процесса, который определяет в значительной мере длительность и эффективность предоперационной подготовки.

При запущенных формах заболевания с обширной распространённостью и бактериовыделением МЛУ/ШЛУ МТБ достичь стабилизации в полной мере удаётся далеко не всегда [8, 36, 59,65]. Так, в исследовании Ш.Ю. Сабирова [65], у 34,7% больных перед операцией отмечалось прогрессирующее течение туберкулезного процесса.

Эффективность хирургического лечения туберкулеза после пневмонэктомии достигает 85-90% [28,59,61,65,66]. У большинства больных молодого и среднего возраста после пневмонэктомии наблюдаются удовлетворительные функциональные результаты со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. У пожилых пациентов они заметно снижены и обусловлены послеоперационными осложнениями на фоне многочисленной сосудистой патологии [75,116,134].

Среди всех видов хирургических вмешательств на лёгких операции пневмонэктомии и плевропневмонэктомии сопровождаются самым высоким риском послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза [23,24,26,27,41,59]. В.Н. Трусов с соавторами [78], проанализировали 5-летний опыт выполнения пневмонэктомий с 2011 по 2015 год. Варианты осложненного течения послеоперационного периода из 136 пневмонэктомий наблюдались в 30 случаях (22%). Основными осложнениями были эмпиема остаточной плевральной полости, несостоятельность культи главного бронха, иногда приводившая к

формированию бронхиального свища. По данным Ш.Ю. Сабирава [66], послеоперационные осложнения развились у 20,0% оперированных в виде эмпиемы остаточной плевральной полости, а также обострения туберкулезного процесса в контрлатеральном легком с клиническими проявлениями и дыхательной недостаточностью.

Летальность после пневмонэктомии составляет от 5 до 12% [28, 62, 66, 84].

3. Послеоперационные осложнения у больных после пневмонэктомии.

У больных распространёнными деструктивными формами туберкулеза при пневмонэктомиях наиболее опасными и ранними осложнениями послеоперационного периода являются: бронхоплевральные осложнения, пневмония единственного легкого, обострение туберкулезного процесса в единственном легком [31,41, 54,75,107,113]. Это связано с длительным течением болезни, распространённым деструктивным процессом, наличием бронхогенного воспаления, инфицированием операционного поля во время операции, сопутствующей тяжелой патологией, особенно, наличием сахарного диабета [27,36,62,54,105]. Такие процессы ослабляют защитные функции организма, и как результат, иммунный ответ пациентов значительно ниже, и процесс восстановления в послеоперационном периоде замедляется или отсутствует [28,29,54,107].

По данным различных источников, развитие несостоятельности культи главного бронха и эмпиемы плевры после пневмонэктомий, выполненных по поводу прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких наблюдается от 9-13% [41] до 22-40% случаев [28,32, 67,75,78], а летальность составляет от 20 до 50%. Более высокую частоту развития несостоятельности культи главного бронха при распространенном деструктивном туберкулезе легких большинство авторов связывают с туберкулезным поражением бронхиальной стенки, снижающим регенеративные процессы [31,32,33,54]. Наибольшей частотой бронхоплевральных осложнений и летальности, по данным литературы,

сопровождались операции, выполненные по поводу казеозной пневмонии и ФКТ легких в фазе инфильтрации и обсеменения, а также доудаление ранее резецированного легкого [31,32,41,54,66]. До 50% послеоперационных осложнений после пневмонэктомии по поводу казеозной пневмонии составили бронхиальные свищи и эмпиема плевры [23].

В некоторых случаях происходит обострение туберкулезного процесса в оперированном легком [27,41,65]. Так, Ш.Ю. Сабиров и соавторы [65] отмечают частоту реактиваций после различных резекционных вмешательствах при ФКТ легких с МЛУ МБТ в 3% случаев. По другим данным, такое осложнение при радикальных операциях – пневмонэктомии или плеврорезекции – встречается с частотой 10% [67].

4. Особенности предоперационной подготовки к пневмонэктомии больных распространенными деструктивными формами туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

Длительная неэффективная химиотерапия при наличии МЛУ / ШЛУ МБТ сопровождается различными нарушениями в системе защиты, что является существенным фактором риска развития осложнений после пневмонэктомии. Поэтому при выборе методов лечения туберкулеза с МЛУ МБТ крайне важно учитывать иммунные процессы, протекающие в организме пациента на различных стадиях заболевания [4,34,58,64,71,82]. Некоторые исследователи полагают, что образование и размножение лекарственно-устойчивых штаммов является результатом иммунной дисрегуляции при развитии инфекции в организме больного [52,64,93]. Течение болезни и прогноз при лекарственно-устойчивом туберкулезе значительно отличается от туберкулеза с МБТ, чувствительными к лекарственным препаратам [34,90,126].

Многие авторы считают, что при всех операциях, выполненных по поводу деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза, причиной развития послеоперационных осложнений являются изменения системного и локального

иммунитета, возникающие при туберкулезе [39,45,53,70,71]. Как отмечает Земляная Н. А.[34], при фиброзно-кавернозном процессе в лёгких с наличием у возбудителя МЛУ наблюдается выраженная дисфункция фагоцитов, а метаболическая активность моноцитов и нейтрофилов заметно снижена. По заключению А.О. Аветисяна [1], иммунитет у больных ФКТ легких с ЛУ МБТ характеризуется выраженной недостаточностью клеточного и активацией гуморального звена. По данным Б.Е. Кноринг и соавторов [42] у больных прогрессирующим ФКТ происходит угнетение антигенспецифического клеточного ответа, развивается функциональная несостоятельность Т-хелперов и Т-киллеров, что говорит об истощении иммунной системы. Для казеозной пневмонии характерен выраженный дефект клеточного и специфического иммунитета, снижен пролиферативный ответ мононуклеаров периферической крови на контакт с очищенным туберкулином, снижена индуцированная продукция интерлейкинов IL-2 и IL-1 и цитокина TNF α .

На исход хирургического лечения туберкулеза в большой степени влияют изменения тканевого метаболизма и реактивности организма, которые могут усугубиться при развитии операционного стресса и способствовать риску послеоперационных осложнений [70]. В связи с этим использование в ходе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных туберкулезом средств, направленных на нормализацию функций иммунной системы, может вести к уменьшению риска осложнений после хирургического вмешательства. Согласно данным ряда исследований, использование в предоперационной подготовке иммуностропных препаратов оказывает благоприятное влияние на эффективность хирургического лечения [1,10,44,72,73,74].

Среди современных иммуномодуляторов, используемых в комплексном лечении больных туберкулезом легких, наиболее эффективными являются препараты ронколейкин и глутоксим. Ронколейкин – рекомбинантный человеческий ИЛ-2, активировывает моноциты (макрофаги) и является основным

фактором пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [10,21]. При применении данного препарата у больных туберкулезом легких достоверно улучшаются показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета, в том числе увеличивается количество Т-лимфоцитов, повышаются резервные возможности фагоцитарного звена [18,49, 87] В исследовании Л.И. Арчаковой [4], у 83,3% пациентов, принимавших ронколейкин, происходило снижение интенсивности бактериовыделения или наступала конверсия мазка мокроты, а у 91,7% больных уменьшались инфильтративные и очаговые изменения в легочной ткани. Показано, что применение ронколейкина у больных туберкулезом в сочетании с противотуберкулезной химиотерапией способствовало улучшению ее клинической эффективности: быстрее исчезали симптомы интоксикации, улучшались показатели периферической крови, ускорялась регрессия очагово-инфильтративных изменений в легких и была выше частота закрытия полостей распада. В исследовании Т.С. Басека [10] доказано, что добавление ронколейкина к предоперационной подготовке больных прогрессирующим ФКТ легких на треть уменьшает частоту специфических послеоперационных плеврорегочных осложнений, а также улучшает исходно измененные показатели иммунитета.

Показан положительный иммуномодулирующий эффект ронколейкина при тяжелых хирургических заболеваниях, в том числе при тяжелом остром панкреатите и сепсисе [37,40,43,48]. Продемонстрировано, что использование ронколейкина в дозе 250 000 МЕ у больных острым деструктивным панкреатитом оказывает выраженный положительный иммуномодулирующий эффект со снижением частоты гнойно-септических осложнений более, чем в 2 раза, и летальности более, чем в 5 раз [68]. По данным А.Я. Коровина [48], введение ронколейкина больным панкреонекрозом уменьшает системные воспалительные реакции, препятствует развитию бактериальных осложнений. На фоне применения ронколейкина частота гнойных осложнений снижается на 19,3%, а летальных исходов – на 50%.

Резюме

Лечение больных распространенным деструктивным туберкулёзом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза сопровождается низкой эффективностью медикаментозного лечения и высокими показателями летальности больных. Хирургическое лечение таких пациентов часто является единственным выходом. При обширных необратимых туберкулезных изменениях в легком, при наличии угрожающих осложнений, требующих немедленного удаления лёгкого по витальным показаниям (лёгочное кровотечение) выполняется операция пневмонэктомия. При пневмонэктомии существует высокий риск осложнений в раннем послеоперационном периоде, наиболее опасными из которых являются: пневмония единственного легкого, обострение туберкулезного процесса в единственном легком, несостоятельность культи бронха с развитием туберкулезной эмпиемы плевры. Изменение системного и локального иммунитета, возникающее при длительно и неэффективно леченном распространенном деструктивном туберкулезе легких, является одной из основных причин послеоперационных осложнений в раннем периоде после пневмонэктомии. В связи с этим крайне актуальным является разработка новых способов профилактики послеоперационных осложнений с использованием иммунокорригирующих препаратов. Применение ронколейкина или глутоксима в предоперационном периоде в качестве дополнения химиотерапии улучшает клиническую и рентгенологическую картину, показатели периферической крови, иммунного статуса. Однако высокий риск развития ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии требует более быстрых мероприятий, в связи, с чем целесообразно проведение пассивной иммунотерапии для профилактики гнойно-септических осложнений.

Препарат для пассивной иммунной терапии ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] (пентаглобин) уже показал свою эффективность в различных областях хирургии. Его включение в комплексную терапию послеоперационного периода тяжёлых гнойно-септических заболеваний значительно улучшает результаты

хирургического лечения и снижает частоту летальных исходов. Целесообразность введения ИЧНВ [IgG + IgM + IgA] (пентаглобина) в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом остается открытым вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Заключение

Несмотря на стабильную положительную динамику изменения основных эпидемических показателей по туберкулезу в последнее десятилетие, Российская Федерация относится к странам с высоким бременем туберкулеза, что связано с ростом значений показателей заболеваемости, распространенности и абсолютного числа больных с МЛУ возбудителя [19,135]. Наличие у больных МЛУ МБТ при лёгочном туберкулёзе приводит к деструктивным и распространённым формам заболевания, к значительному снижению эффективности консервативного лечения и ведет к высокой летальности (до 80%) [3,36,47].

Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в настоящее время недостаточно высока и составляет 47,6% [22], что обусловлено трудностями длительного ежедневного применения большого количества лекарственных препаратов и их плохой переносимости. В последние годы отмечается расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ, особенно к препаратам фторхинолонов и инъекционных аминогликозидов, и формированием наиболее опасной разновидности туберкулеза - туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ МБТ). Туберкулез легких с ШЛУ МБТ чаще наблюдается у больных с предшествующей химиотерапией препаратами основного и резервного ряда, характеризуется хроническими распространенными деструктивными процессами в легких и наибольшим спектром лекарственной устойчивости возбудителя [69].

Лечение больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя представляет сложную проблему фтизиатрии, что связано с длительным течением болезни, распространённым деструктивным процессом, наличием бронхогенного воспаления, тяжелой сопутствующей патологии, и снижением защитных сил организма. Важную роль в комплексном лечении больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя играют хирургические методы [81,62,76,65,90,119].

При хроническом туберкулёзном процессе развиваются необратимые морфологические изменения, которые вызывают осложнения и тяжёлое течение болезни, и хирургическое вмешательство может быть практически единственной эффективной альтернативой для лечения больных [46,55,36,60]. Основными формами, требующими хирургического лечения, являются фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, поражение легкого в сочетании с хронической эмпиемой плевры, множественные каверны в одном лёгком, разрушенное лёгкое, посттуберкулёзный стеноз главного бронха с поражением лёгкого [8,30,61]. При обширных необратимых туберкулезных изменениях в легком, при наличии угрожающих осложнений, требующих немедленного удаления лёгкого по витальным показаниям (лёгочное кровотечение) выполняется операция пневмонэктомия. При пневмоэктомии удаляют все лёгкое, при обширных патологиях лёгкого с эмпиемой плевральной полости выполняют плевропневмонэктомию (удаление лёгкого с воспалённым плевральным мешком). В таком случае операция удаления лёгкого является наиболее эффективным и единственно возможным вариантом лечения [62,81,114,120]. Эффективность хирургического лечения после пневмонэктомии достигает 85-90% [62,66,24,28].

Среди всех видов хирургических вмешательств на лёгких операции пневмонэктомии и плевропневмонэктомии сопровождаются самым высоким риском послеоперационных осложнений и рецидивов туберкулеза [24,26,54,60]. Наиболее опасными осложнениями инфекционного характера являются послеоперационная пневмония единственного легкого, обострение туберкулезного процесса в единственном легком, эмпиема плевры с бронхиальным свищом или без свища. Обострение туберкулезного процесса в единственном легком при пневмонэктомии- или плевропневмонэктомии встречается с частотой до 10%. [3,41]. Несостоятельность культи главного бронха и развитие эмпиемы плевры после пневмонэктомий, выполненных по поводу прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких, наблюдается в 22-40% случаев, а летальность составляет от 20 до 50% [24,41,65,78].

Наибольшим риском бронхоплевральных осложнений и летальности сопровождались операции, выполненные по поводу казеозной пневмонии и фиброзно-кавернозного туберкулеза в фазе инфильтрации и обсеменения, а также доудаления ранее резецированного легкого. До 50% осложнений после пневмонэктомии по поводу казеозной пневмонии составили бронхиальные свищи и эмпиема плевры.

Высокий риск послеоперационных осложнений обусловлен длительным течением болезни, распространённым деструктивным процессом, наличием бронхогенного воспаления, инфицированием операционного поля во время операции, сопутствующей тяжелой патологией, особенно, наличием сахарного диабета. [3,36,62,105,135]. Такие процессы ослабляют защитные функции организма, и как результат, иммунный ответ пациентов значительно ниже, и процесс восстановления в послеоперационном периоде замедляется или отсутствует [28,29,70,107].

Многие авторы считают, что при всех операциях, выполненных по поводу деструктивного лекарственно - устойчивого туберкулеза, причиной развития послеоперационных осложнений являются изменения системного и локального иммунитета, возникающие при туберкулезе [33,39,45,52,64,71].

Согласно данным ряда исследований, использование в предоперационной подготовке иммуностропных препаратов оказывает благоприятное влияние на эффективность хирургического лечения и снижение риска возникновения послеоперационных осложнений [10,72,75,127,129].

Среди современных иммуномодуляторов, используемых в комплексном лечении больных туберкулезом легких, наиболее эффективными являются препараты ронколейкин и глутоксим. Добавление ронколейкина к предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких на треть уменьшает частоту специфических послеоперационных плевроролечных осложнений, а также улучшает исходно измененные показатели иммунитета [10].

Список литературы

1. Аветисян, А.О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Аветисян Армен Оникович. – СПб., 2009. – 159с.
2. Алексеевнин, Е.В. Характеристика иммуноглобулинов для внутривенного введения / Е.В. Алексеевнин, С.А. Павловская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. - №1-2. - С.22-25.
3. 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.
4. Арчакова, Л.И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.26 / Арчакова Людмила Ивановна. – СПб., 2009. - 159 с.
5. Влияние применения Пентаглобина в неонатальном периоде на концентрацию иммуноглобулинов сыворотки крови недоношенных детей первого года жизни / Е.В.Аронскинд, И.А.Тузанкина, О.П.Ковтун, М.Н.Мухамедзян // Аллергология и иммунология. - 2006. - т. 7, №3. - С.326.
6. Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на динамику иммунологических параметров недоношенных детей на протяжении первого года жизни / Е.В. Аронскинд, И.А. Тузанкина, О.П. Ковтун, В.Н. Шершнев и др. // Педиатрия. – 2007. - Том 86. - №1. - С.40 - 45
7. Асанов, Б.М. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулёза лёгких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Асанов Баймурат Мусаевич. – М., 2010. – 20 с.

8. Багиров, М.А. Комплексное хирургическое лечение больных распространенным и осложненным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Багиров Мамад-Багир Адил оглы. – М., 2005. – 248 с.
9. Баласанянц, Г.С. Некоторые особенности иммунного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких / Г.С. Баласанянц // Материалы юбилейной сессии. 80-летие Центрального НИИ туберкулеза РАМН. - М.: Медицина и жизнь, 2001. - с.36-38.
10. Басек, Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным ПЛ-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Басек Тауфик Седыкович - СПб., 2000. – 20 с.
11. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации: Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, И.М. Сон, О.Б. Нечаева и др. // – М., 2015. - 29 -74 с.
12. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации: Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Е.М.Белиловский, С.Е.Борисов, И.М.Сон, О.Б.Нечаева и др. - М., 2015. - 94-102 с.
13. Бирюкова, Т.В. Иммунопатогенетические подходы к дифференциальной диагностике и лечению бактериальных инфекций у новорожденных детей различного гестационного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Бирюкова Татьяна Викторовна. – М., 2008. – 152 с.
14. Болотников, А.И. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота и их коррекция : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Болотников Александр Иванович. – М., 2008. – 269 с.

15. Смертность больных туберкулезом в Российской Федерации: Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / С.Е.Борисов, Е.М.Белиловский, И.М.Сон, О.Б.Нечаева и др. // – М., 2015, - 75-87.
16. Боровицкий, В.С. Современные методы лечения хронических деструктивных форм туберкулеза на примере фиброзно-кавернозного туберкулеза / В.С. Боровицкий // Пульмонология. - 2014. - №1. - С.102-108.
17. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко, О.В. Евстифеева и др. // Хирургия. – 2004. – Том 6. – №.2. – С.16-21
18. Будрицкий, А.М. Комплексное лечение больных туберкулезом легких с применением Ронколейкина / А.М. Будрицкий // Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2008. – с. 206.
19. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / И.А.Васильева, С.Е.Борисов, И.М.Сон, С.А.Попов и др. // – М., 2015. - 200 с.
20. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких / О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Чурина и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - Том 9. - №3. - С.42-50.
21. Вотинцева, М.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / М.Д. Вотинцева, В.Е. Газа, Е.В. Ивашкова и др.; под ред. И.Д. Столярова. – СПб., 1999. – 170 с.
22. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014–2015 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Л.А.Габбасова, Т.Ч.Касаева, С.А.Стерликов, И.М.Сон и др. // М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. – 89 с.

23. Гарифуллин, З.Р. Отдаленные результаты хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / З.Р. Гарифуллин, Х.К. Аминев // Казанский медицинский журнал. – 2009. Том 90. - №5. - С.695-699.

24. Гарифуллин, З.Р. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания в зависимости от характера течения заболевания / З.Р. Гарифуллин, Х.К. Аминев // Туберкулез и болезни легких. - 2009. - №7. - С.41-46.

25. Гельфанд, Б.Р. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: под ред. Гельфанд Б.Р. - М., 2008; 2007-2014

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

27. Хирургическое лечение постпневмонэктомического синдрома в сочетании с прогрессированием туберкулеза единственного легкого / Д.Б.Гиллер, К.В.Токаев, О.Ш.Кесаев и др. // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: матер. всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Санкт – Петербург, 2010. - С.259 -261.

28. Гордон, А.А. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.А. Гордон, И.Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Т. 7. - №1. - С.39-42.

29. Громов, М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии / М.И. Громов // Поликлиника. - 2009. - №3. - С.7-9.

30. Роль хирургических методов лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Н.Г. Грищенко, В.А. Краснов, А.А. Андренко и др. // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №2. - С.23 - 25.

31. Елькин, А.В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.26 / Елькин Алексей Владимирович. - Спб., 2000. – 37 с.

32. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом / А.В. Елькин, О.Т. Титаренко, Д.С. Эсмедляева и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - №5. – С.31 - 34.

33. Жукова, Е.Н. Эпидемиологические и патоморфологические особенности лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в современных условиях / Е.Н. Жукова, И.Ю. Макаров // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - Том 70. - №1. - С.134-136.

34. Земляная, Н.А. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.43 / Земляная Наталья Александровна. – Томск, 2007. – 260 с.

35. Зетов, А.Ш. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Ш. Зетов, К.Д. Еримбетов // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. - №3. – С.6-9.

36. Зубарев, В.В. Хирургическое лечение больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких/ В.В. Зубарев, С.С. Гольев, А.В. Абрамов, В.В. Ледовской // Университетская наука: Теория, практика, инновации. В сб. 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН в 3-х томах. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. – Том II. - 436 с.

37. Иванов, Ю.В. Проблемы комплексного лечения и реабилитации больных панкреонекрозом / Ю.В. Иванов, Н.А. Соловьев, М.И. Абушенко // Клиническая практика. – 2011. - №4. - С.13-22.

38. Ионова, О.Г. Применение Глутоксима в комплексном лечении туберкулезных хориоретинитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Ионова Оксана Геннадьевна. - СПб., 2006. - 22 с.

39. Каминская, Г.О. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остро прогрессирующему течению туберкулеза легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Б.А. Серебряная // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №8. - С.53-57.

40. Карлов, В.А. Иммунокоррекция в интенсивной терапии хирургического сепсиса / В.А. Карлов, С.М.Белоцкий // Раны и раневая инфекция: Материалы международной конференции, ноябрь 1998 г. – М.: Ин-т хир. им. А.А. Вишневого, 1998. – С. 163.

41. Кесаев, О.Ш. Хирургическое лечение бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомий : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.17 / Кесаев Олег Шамильевич. - М., 2014. -183 с.

42. Состояние иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Б.Е.Кноринг, А.В.Елькин, Т.С.Басек, Е.И.Потапенко // Пермский медицинский журнал. -2010. - Т.27. - №6. - С.55-61.

43. Козлов, В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: пособие для врачей / В.К. Козлов. - СПб.: Ясный свет, 2002. – 48 с.

44. Комогорова, Е.Э. Особенности показателей клеточного иммунитета у больных разными формами туберкулеза легких и влияние на эти показатели полиоксидония : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Колмогорова Екатерина Эдуардовна. – М., 2005. – 87 с.

45. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / Е. Э. Комогорова, Е. В. Костенко, В. А. Стаханов, и др. // Иммунология. - 2005. - Том 11. - №1. - С.45 - 49.

46. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России / А.С. Кононец, С.Г. Сафонова, С.В. Сидорова, Н.Е. Хорошилова и др. // Пульмонология. - 2008. - №3. - С.67-72.

47. Корецкая, Н.М. Эпидемиологические и клинические аспекты патоморфоза инфильтративного туберкулеза за 11-летний период / Н.М. Корецкая, А.А. Наркевич // Электронный научно-образовательный вестник «здоровье и образование в XXI веке». - 2012. - Том. 14. - № 3. - С.19-24.

48. Иммуноterapia в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А.Я. Коровин, С.А. Залесный и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №4. – С.124-127.

49. Короткова, Е.Н. Применение Ронколейкина лимфотропно в терапии распространенных форм туберкулеза легких и его влияние на показатели клеточного иммунитета / Е.Н. Короткова, И.С. Гельберг // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – №3. – С.62.

50. Опыт применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения (пентаглобин) при оперативном лечении инфекционного эндокардита / Д.Л. Кранин, А.Ю. Федоров, Д.А. Назаров, Е.В. Ткачев и др. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И Пирогова. - 2011. -Т.6. - №.2. – С.21-24.

51. Куттыкужанова, Г.Г. Применение внутривенных иммуноглобулинов (пентаглобина) при инфекционных заболеваниях / Г.Г. Куттыкужанова, Л.Ж. Танирбергенова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. - №2. – С.29-31.

52. Макаров, И.Ю. Структурно-функциональные изменения в эндокринных и иммунных органах при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Макаров Игорь Юрьевич. - Новосибирск, 2007. -182 с.

53. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Б.М. Малиев, Р.П. Селицкая, М.П. Грачева и др. // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №6. - С.33-35.

54. Мамедбеков, Э.Н. Оценка специфичности и чувствительности предикторов послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких / Э.Н. Мамедбеков, К.А. Алиев, Р.Р. Шукюрова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №12. – С.25-28.

55. Мишин, В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В.Ю. Мишин // Пульмонология. - 2008. - №3. - С.5-14.

56. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких / В.Ю. Мишин, Н.В. Назарова, А.С. Кононец и др. // Проблемы туберкулеза. - 2006. - №10. - С.7-12.
57. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2014–2015 гг.: статистические материалы / О.Б.Нечаева, С.А.Стерликов, А.В.Гордина, Д.А.Кучерявая и др. - М., 2016. - 104 с.
58. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулёзом / В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, О.И. Уразова, О.В. Воронкова и др. // Медицинская иммунология. - 2005. - Том 7. - №5-6. - С.587-592.
59. Отс, О.Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости МБТ к химиопрепаратам / О.Н. Отс, Т.В. Агкацев, М.И. Перельман // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - №2. – С.42-49.
60. Хирургия туберкулеза органов дыхания в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова: история и современные тенденции / О.Н. Отс, М.В. Сеницын, Г.И. Семёнов, А.Н. Латышев и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2009. - №12. - С.11-21.
61. Пасечников, А.Д. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. Д. Пасечников; под общ. ред. М.Л. Рич. – Москва : Партнеры во имя здоровья, 2003. – 174 с.
62. Перельман, М.И. Национальное руководство по фтизиатрии / М.И. Перельман. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. -512 с.
63. Показания к хирургическому лечению больных туберкулёзом легких / М.И. Перельман, В.Н. Наумов, В.Г. Добкин, В.П. Стрельцов и др. // Проблемы туберкулеза. – 2002. - №2. - С.51-55.
64. Разнотовская, Е.Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулёзом легких / Е.Н. Разнотовская // Запорожский медицинский журнал. – 2012. - Том 1. - №70. - С.20-22.

65. Сабиров, Ш.Ю. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Ш.Ю. Сабиров, Ш.А. Рахманов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №6. - С.128-129.

66. Новые подходы к обширным резекциям легких и пульмонэктомии при распространенном и лекарственно устойчивом туберкулезе / Ш.Ю. Сабиров, О.Н. Нематов, Ш.Э. Маюсупов и др. // «Молодой учёный». - 2017. - №5.2 (139.2) Февраль, - С.49-51.

67. Савенков, Ю.Ф. Оптимизация хирургического лечения больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких / Ю.Ф. Савенков // Украинский пульмонологический журнал. - 2005. - №3. - С.40-43.

68. Салиенко, С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным ИЛ-2 / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. - 2006. - Том 5. - №4. - С.46-50.

69. Самойлова, А.Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16 / Самойлова Анастасия Геннадьевна. – М., 2017. – 243 с.

70. Селицкая, Р.П. Реактивность организма и течение послеоперационного периода у больных туберкулезом легких / Р.П. Селицкая, М.П. Грачева, И.В. Богадельникова // Проблемы туберкулеза. - 1996. - №5. - С.30-32.

71. Серебрякова, В.А. Реактивность лимфоцитов периферической крови при туберкулезе легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Серебрякова Валентина Александровна. – Томск, 2006. – 230 с.

72. Сеницын, М. В. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) / М.В. Сеницын, И.В. Богадельникова, М.И. Перельман // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №10. – С.3-9.

73. Сеницын, М.В. Применение тиопозтинов в комплексном лечении туберкулеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26, 14.00.27 / Сеницын

Михаил Валерьевич. - М., 2007. – 29 с.

74. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза / Г.Б. Соколова, М.В. Сеницын, Л.А. Кожемякин, М.И. Перельман // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Том 47. – №.2. – С.20-23.

75. Стрелис, А.А. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и клиническая реабилитация больных : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Стрелис Артур Айварович. – Томск, 2005. – 342 с.

76. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / А.К. Стрелис, А.А. Стрелис, О.В. Анастасов, Е. В. Некрасов и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - №1. - С.85-93.

77. Томен, К. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / К. Томен. Пер. с англ. - 2-ое издание : Женева, ВОЗ, 2006. - 387 с.

78. Остеопластическая торакомиопластика, сохраняющая каркасность грудной стенки, как вариант хирургического лечения пациентов с эмпиемой остаточной плевральной полости после пневмонэктомии / В.Н. Трусков, Е.В.Некрасов, Д.Р. Файзуллин, Г.И. Семенов // Туберкулез и социально- значимые заболевания. - 2016. - №5. - С.13-17.

79. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание 2. – М.: РОФ, 2014, - 47 с.

80. Федоров, А.Ю. Оптимизация тактики хирургического лечения больных инфекционным эндокардитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / Федоров Алексей Юрьевич. – М., 2011. - С.38.

81. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство для врачей. - М., 1996. - 493 с.

82. Хонина, Н.А. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких / Н.А. Хонина, С.Д. Никонов, С.В. Шпилевский и др. // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №1. - С.30-32.

83. Черкасов, В.А. Клинические аспекты патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких / В.А. Черкасов, С.А. Степанов // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №4. - С.16-20.
84. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации, в мире и организация противотуберкулезной помощи в России / М.В. Шилова // Эпидемиология, гигиена и санитария. - 2011. - №2. - С.15- 29.
85. Шовкун, Л.А. Особенности клинико-лабораторных проявлений инфильтративного туберкулеза легких при использовании комбинированных методов терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Шовкун Людмила Анатольевна. - Ростов-на-Дону, 2008. - 361 с.
86. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких / И.А. Шульга, В.А. Зносенко, И.С. Сухорукова, Г.Н. Давыдова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - №7. - С.29-31.
87. Шурыгин, А.А. Иммунокоррекция Ронколейкином нарушений клеточного звена иммунной защиты при инфильтративном туберкулезе у детей и подростков / А.А. Шурыгин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Том 10. – №.2.
88. Эргешов, А.Э. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Э. Эргешов, О.Г. Комиссарова // Федеральный справочник здравоохранение России. - 2017. - Выпуск 17. - С.175-179.
89. Пенаги, С.А. Комплексное хирургическое лечение больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий с применением внутривенного иммуноглобулина пентаглобина / С.А. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можожкина, А.Э. Эргешова, Р.А. Пенаги // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2019. - №1. - С.37-41.