

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 97

2
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семеновна О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семеновна О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 97
2
2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович
д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна
д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРИЯН Марина Дмитриевна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович
д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией
Синицын М. В., Скопин М. С., Решетников М. Н., Плоткин Д. В., Зюзя Ю. Р., Соколова И. А. 5
- Сравнительная оценка силы дыхательных мышц у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и с их сочетанием
Гельцер Б. И., Шахгельдян Н. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. 12
- Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью
Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. 20
- Стандартизация спирометрии: как улучшить результат
Чушкин М. И., Попова Л. А., Отс О. Н., Стручков П. В. 26
- Профилактика и лечение недостаточности аэростаза в легочной хирургии
Шапалов А. С., Полежаев А. А., Белов С. А. 33
- Профессиональное заболевание туберкулезом в Рязанской области за тридцатилетний период
Оськин Д. Н., Урясьев О. М., Луняков В. А., Панфилов Ю. А., Мальчук А. П. 38

ОБЗОРЫ

- Хроническая обструктивная болезнь легких — от истоков к современности (исторический обзор литературы)
Визель А. А., Визель И. Ю. 42
- Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых
Санталова Г. В., Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Бадаева Д. С., Бородулин Б. Е., Гасилина Е. С. 50

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Туберкулез кишечника с перфорацией как манифестация генерализованного милиарного туберкулеза у пациентки с хронической надпочечниковой недостаточностью
Великая О. В., Стогова Н. А., Мартышова О. С. 56

ЮБИЛЕЙ

- Кибрик Борис Семенович (к 90-летию со дня рождения) 62

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

2
2019

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

ORIGINAL ARTICLES

- Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy in HIV patients
Sinitsyn M. V., Skopin M. S., Reshetnikov M. N., Plotkin D. V., Zyuzya Yu. R., Sokolina I. A. 5
- Comparative assessment of respiratory muscle strength in those with asthma, chronic obstructive pulmonary disease and combination of these two conditions
Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. 12
- Efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in the children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis
Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. 20
- Standardization of spirometry: how to improve the result
Chushkin M.I., Popova L.A., Ots O.N., Struchkov P.V. 26
- Prevention and management of insufficient aerostasis in pulmonary surgery
Shapovalov A.S., Polezhaev A.A., Belov S.A. 33
- Occupational tuberculosis in Razyan Region over a 30-year period
Oskin D.N., Uryasiev O.M., Lunyakov V.A., Panfilov Yu.A., Malchuk A.P. 38

REVIEWS

- Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review)
Vizel A. A., Vizel I. Yu. 42
- Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults
Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S. 50

CLINICAL CASE

- Tuberculosis colitis with perforation as a manifestation of generalized miliary tuberculosis in the female patient with chronic adrenal insufficiency
Velikaya O.V., Stogova N.A., Martyshova O.S. 56

ANNIVERSARY

- Boris S. Kibrik (celebration of his 90th anniversary) 62



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М. В. СИНИЦЫН¹, М. С. СКОПИН¹, М. Н. РЕШЕТНИКОВ¹, Д. В. ПЛОТКИН^{1,2}, Ю. Р. ЗЮЗЯ³, И. А. СОКОЛИНА¹

¹ТБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва, РФ

Цель исследования: изучение особенностей диагностики внутрибрюшной лимфаденопатии у ВИЧ-позитивных пациентов, определение оптимальных дифференциально-диагностических критериев.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 113 больных ВИЧ-инфекцией с внутрибрюшной лимфаденопатией за 2012-2017 гг. Пациентам выполнено комплексное обследование, включавшее лучевые и эндоскопические методы, лабораторные исследования, изучение биоптатов лимфатических узлов, а также микробиологические и молекулярно-генетические методы.

Результаты. По результатам комплексного обследования, в том числе и инвазивной диагностики, этиология внутрибрюшной аденопатии установлена у всех 113 пациентов: у 75 (66,4%) верифицирован туберкулез, у 29 (25,7%) – микобактериальная инфекция и у 9 (8,8%) – лимфопролиферативное заболевание. Представлены дифференциально-диагностические критерии этих заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, абдоминальный туберкулез, внелегочный туберкулез, микобактериоз, внутрибрюшная лимфаденопатия, лимфома брюшной полости, туберкулезный мезаденит

Для цитирования: Синицын М. В., Скопин М. С., Решетников М. Н., Плоткин Д. В., Зюзя Ю. Р., Соколина И. А. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 5-11. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ABDOMEN LYMPHADENOPATHY IN HIV PATIENTS

M. V. SINITSYN¹, M. S. SKOPIN¹, M. N. RESHETNIKOV¹, D. V. PLOTKIN^{1,2}, YU. R. ZYUZYA³, I. A. SOKOLINA¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

The objective of the study: to investigate the specific features of intra-abdominal lymphadenopathy in HIV positive patients, to define the best differential diagnostic criteria.

Subjects and methods. Medical records of 113 HIV positive patients with intra-abdominal lymphadenopathy for 2012-2017 were retrospectively analyzed. The patients underwent the comprehensive examination including X-ray and endoscopy, laboratory assays, tests of biopsy specimens collected from lymph nodes, microbiological and molecular genetic tests.

Results. Due to this comprehensive examination, which included invasive diagnostics, etiology of intra-abdominal adenopathy was confirmed in all 113 patients: 75 (66.4%) were diagnosed with tuberculosis, 29 (25.7%) – mycobacterial infection, and 9 (8.8%) had a lymphoproliferative disease. The article presents the criteria for differential diagnostics between these diseases.

Key words: HIV infection, abdominal tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, mycobacteriosis, intra-abdominal lymphadenopathy, abdomen lymphoma, tuberculosis mesenteric lymphadenitis

For citations: Sinitsyn M. V., Skopin M. S., Reshetnikov M. N., Plotkin D. V., Zyuzya Yu. R., Sokolina I. A. Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 5-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11

Развитие иммуносупрессии на поздних стадиях ВИЧ-инфекции сопровождается присоединением вторичных заболеваний, одним из которых является туберкулез, его течение характеризуется склонностью к внеторакальным локализациям [2, 3, 8]. Увеличение лимфатических узлов (лимфаденопатии) у больных с позитивным ВИЧ-статусом может быть связано с основным заболеванием, иметь инфекционную или опухолевую природу. Наиболее часто дифференциальная диагностика проводится между туберкулезом и микобактериозом, а также лимфопролиферативными заболеваниями [1, 4,

5, 7]. Морфологическая верификация возможна при исследовании биоптата лимфоузла и, как правило, легко решается при наличии увеличения периферических лимфатических узлов, но при изолированной внутрибрюшной лимфаденопатии возникает целый ряд организационных и медицинских проблем, затрудняющих диагностику [3, 6, 7].

Цель исследования: изучение особенностей диагностики внутрибрюшной лимфаденопатии у ВИЧ-позитивных пациентов, определение оптимальных дифференциально-диагностических критериев.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 113 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в туберкулезном хирургическом отделении ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2012-2017 гг. Мужчин было 71 (62,8%), женщин – 42 (37,2%), их возраст колебался от 20 до 52 лет, в среднем $33,9 \pm 7,9$ года. Показанием к госпитализации послужили симптомы острой абдоминальной хирургической патологии или необходимость уточнения этиологии выявленных патологических изменений. Всем пациентам проведено комплексное диагностическое обследование, включавшее: лучевые методы (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с пероральным или внутривенным контрастированием), эндоскопические методы (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, лапароскопия), лабораторные исследования крови и мочи, иммунного статуса, микробиологическое исследование мокроты, мочи, каловых масс и биоптатов лимфатических узлов (люминесцентная микроскопия на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), посев на микобактерии туберкулеза (МБТ) с использованием жидких питательных сред и ПЦР на ДНК МБТ), цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования операционного материала. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Statgraphics.

Результаты

Клинические проявления внутрибрюшной лимфаденопатии (мезаденита) в основном проявлялись абдоминальным болевым синдромом, который присутствовал всегда, но часто носил непостоянный характер, а также тяжестью в животе и диспепсическими расстройствами. Туберкулезный анамнез имел 51 (45,1%) больной, у 27 (23,9%) – в брюшной полости пальпировались инфильтраты, состоящие из конгломератов увеличенных лимфатических узлов, расположенных в околопупочной и правой подвздошной области, у 39 (34,5%) – определяли асцит. У всех больных при УЗИ органов брюшной полости выявлены увеличенные мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы.

При КТ органов брюшной полости у больных с туберкулезным поражением внутрибрюшных лимфоузлов определялись множественные увеличенные лимфатические узлы измененной структуры. Наиболее часто выявляли мезентериальные, перипанкреатические, перипортальные лимфатические узлы, а также лимфоузлы в воротах печени и селезенки. Лимфатические узлы были увеличены в размерах от 1 до 3 см и в большинстве случаев сливались в

конгломераты, у 7 (6,2%) пациентов они формировали крупные забрюшинные абсцессы. Структура увеличенных лимфоузлов была неоднородной за счет участков пониженной плотности различного размера. Гиподенсные зоны обусловлены казеозным некрозом, неоднородная структура лимфоузлов хорошо выявлялась после внутривенного введения контрастного препарата в венозную фазу исследования. Характерным для туберкулезного поражения являлся периферический (или кольцевой) тип контрастирования, т. е. накопление контрастного вещества в капсуле лимфатического узла, в то время как в центральной части, выполненной казеозными массами, контрастное вещество не накапливалось (рис. 1), утолщение стенки слепой кишки и терминального отдела подвздошной кишки определено у 38 (33,6%) пациентов, гиподенсные очаги в печени или селезенке – у 41 (36,3%).

После колоноскопии морфологически верифицировано туберкулезное воспаление у 29 (25,7%) больных. В каловых массах методом люминесцентной микроскопии у 52/113 (46,0%) пациентов обнаружены КУМ, у 34 (30,1%) из них – методом ПЦР идентифицированы МБТ. У оставшихся 18 (15,9%) пациентов с КУМ+ методом ПЦР МБТ не иден-

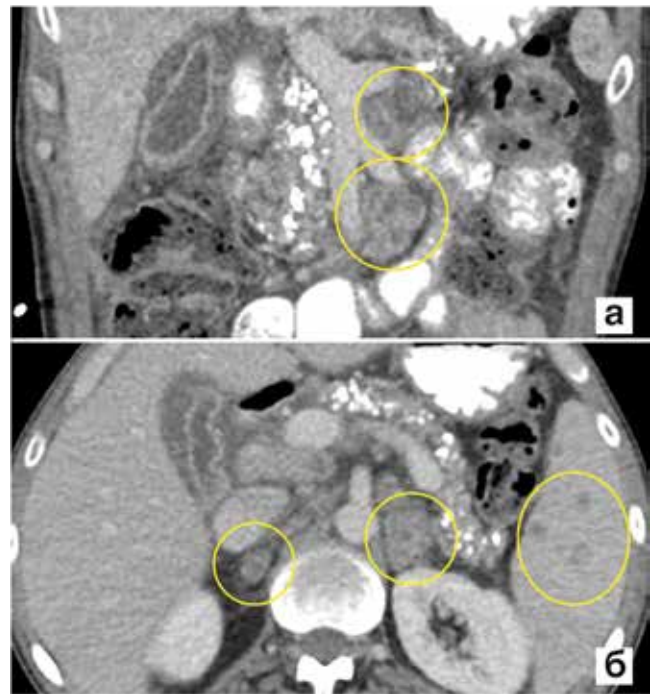


Рис. 1. КТ органов брюшной полости с КУ во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Туберкулез лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства, селезенки. Конгломераты увеличенных интра- и ретроперитонеальных лимфоузлов

Fig. 1. Abdomen CT with contrast enhancement, front (a) and axial (b) views. Tuberculosis of abdomen lymph nodes, retroperitoneal space, and spleen. Conglomeration of the enlarged intra- and retroperitoneal lymph nodes

тифицированы, в дальнейшем при посеве на жидкие питательные среды выявлен рост *M. avium* в 16 (14,2%) случаях и *M. kansasii* в 2 (1,7%) случаях.

Характерные для микобактериоза КТ-признаки обнаружены у 24 (21,2%) пациентов: конгломераты увеличенных мезентериальных лимфоузлов однородной структуры с равномерным накоплением контраста (рис. 2). При лимфопролиферативных заболеваниях, которые выявлены у 9/113 (8,0%) больных, также отмечалось равномерное контрастирование, однако конгломераты увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства имели более значительные размеры, величина отдельных узлов превышала 50 мм в поперечнике, без признаков деструкции (рис. 3).

Определить этиологию лимфаденопатии без применения хирургических методов удалось у 52/113 (46,0%) пациентов: у 34 (30,1%) – туберкулез внутрибрюшных лимфоузлов, у 18 (15,9%) –



Рис. 2. КТ органов брюшной полости с КУ во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Микобактериоз лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Конгломераты увеличенных мезентериальных лимфоузлов (симптом «сэндвича»). Увеличенные ретроперитонеальные лимфоузлы. Неоднородная структура крупных лимфоузлов, с периферическим типом контрастирования

Fig. 2. Abdomen CT with contrast enhancement, front (a) and axial (b) views. Mycobacteriosis of abdomen lymph nodes and retroperitoneal space. The conglomeration of enlarged mesenteric lymph nodes ("sandwich" symptom). Enlarged retroperitoneal lymph nodes. Non-homogeneous structure of large lymph nodes with the peripheral type of contrasting

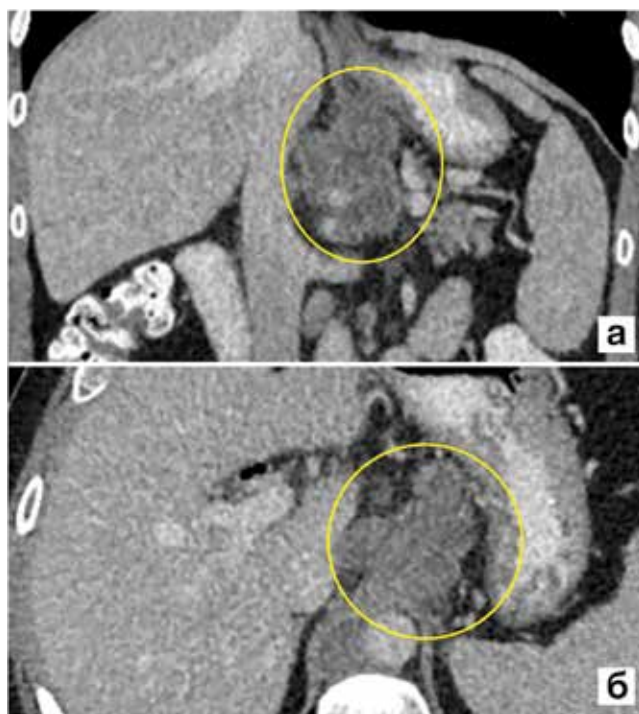


Рис. 3. КТ органов брюшной полости с КУ во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Лимфома с поражением мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов. Конгломераты увеличенных мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов однородной структуры

Fig. 3. Abdomen CT with contrast enhancement, front (a) and axial (b) views. Lymphoma with lesions of mesenteric and retroperitoneal lymph nodes. The conglomeration of enlarged mesenteric and retroperitoneal lymph nodes of homogeneous structure

микобактериоз. У 61/113 (54,0%) больного для диагностики выполнили лапароскопию, обнаружив плотные увеличенные лимфатические узлы в брыжейке тонкой кишки и забрюшинном пространстве, спаянные с окружающими тканями, малоподвижные, образующие конгломераты, серозно-геморрагический выпот в брюшной полости, локальные инфильтраты кишечной стенки. У 31 (27,4%) пациента выявлены бугорковые высыпания на брюшине, поверхности селезенки и печени. У всех оперированных пациентов выполнена биопсия внутрибрюшных лимфоузлов.

При гистологическом исследовании операционного материала у 41/113 (36,3%) пациента верифицирован туберкулезный лимфаденит: ткань лимфатического узла замещена белесовато-серыми крошковидными массами казеозного некроза с участками нагноения и секвестрации. Гистологическое исследование лимфатических узлов выявляло субтотальное или тотальное казеозно-некротическое поражение с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией некротических масс, вплоть до абсцедирования, секвестрации некротических масс и формирования острых туберкулезных лимфожелатистых каверн. При этом гранулематозная реакция

по краю некроза полностью отсутствовала или была выражена минимально в виде малочисленных эпителиоидных клеток и клеток Пирогова – Лангханса без формирования гранулем. Признаки отграничения казеозно-некротических очагов в виде фиброзной капсулы отсутствовали, что подтверждено окраской по Ван Гизону. При окраске по Цилю – Нильсену обнаруживали КУМ, локализованные в некротических массах и в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов. Иммуногистохимическое исследование с туберкулезными антителами выявило наличие МБТ, молекулярно-генетическое исследование – ДНК МБТ (рис. 4).

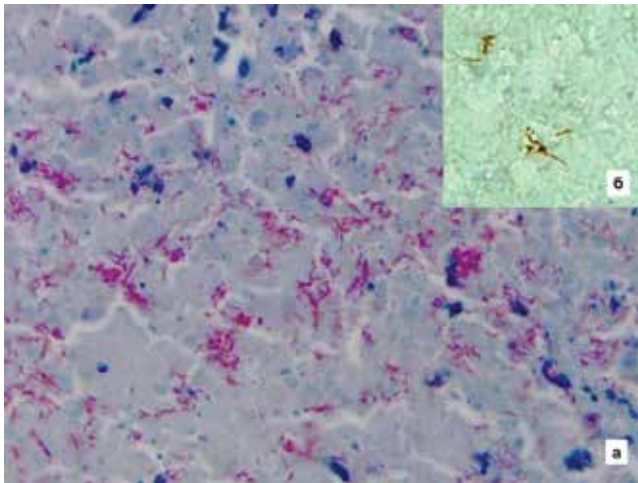


Рис. 4. ВИЧ-ассоциированный туберкулез;
а) кислотоустойчивые бактерии в казеозном некрозе и в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов. Окраска по Цилю – Нильсену, $\times 1000$;
б) микобактерии в казеозном некрозе. Иммуногистохимическое исследование, $\times 1000$
Fig. 4. HIV-associated tuberculosis;
а) acid-fast bacilli in caseous necrosis and in the cytoplasm of neutrophils. Stained by Ziehl – Nelsen, $\times 1,000$;
б) mycobacteria in caseous necrosis. Immunohistochemical assay, $\times 1,000$

У 11 (9,7%) пациентов диагностирован микобактериоз внутрибрюшных лимфоузлов, при котором микроскопическая картина показала полное замещение ткани лимфатического узла мономорфными макрофагами. При развитии обширных некрозов вышеописанные клетки находились только по краю фокусов деструкции, что значительно затрудняло дифференциальную диагностику туберкулеза и микобактериоза. Кроме очагов казеозного некроза, могли формироваться мелкие нечеткие эпителиоидно-клеточные гранулемы, что также придавало сходство с туберкулезом. Гистобактериоскопия по Цилю – Нильсену выявила КУМ в огромном количестве, не поддающемся подсчету, локализованные в цитоплазме макрофагов. Молекулярно-генетические методы не определяли ДНК МБТ (рис. 5).

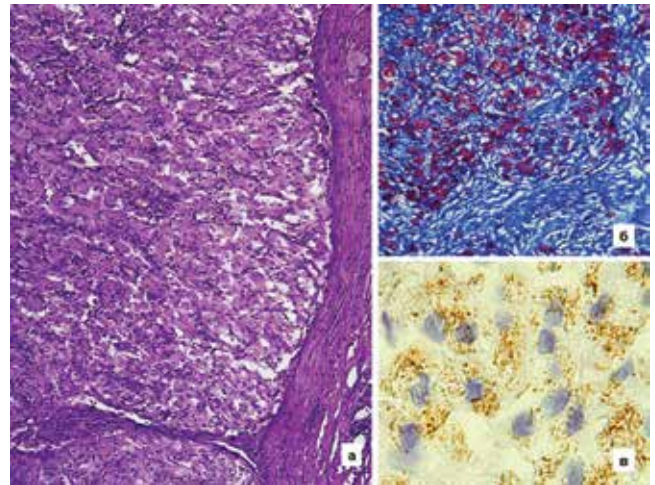


Рис. 5. ВИЧ-ассоциированный микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями MAC;
а) окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$;
б) кислотоустойчивые бактерии в макрофагах. Окраска по Цилю – Нильсену, $\times 1000$;
в) микобактерии в макрофагах. Иммуногистохимическое исследование, $\times 1000$
Fig. 5. HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria of MAC;
а) hematoxylin-eosin staining, $\times 400$.
б) acid-fast bacilli in macrophages. Stained by Ziehl – Nelsen, $\times 1,000$;
в) mycobacteria in macrophages. Immunohistochemical assay, $\times 1,000$

Лимфопролиферативное поражение лимфоузлов брюшной полости выявлено при операции у 9/113 (8,0%) больных: макроскопический вид лимфатических узлов характеризовался однородностью структуры, на разрезе отсутствовал характерный рисунок, ткань лимфатического узла имела вид «рыбьего мяса». Микроскопическая картина лимфопролиферативных заболеваний характеризовалась стертой фолликулярной картиной вплоть до полной его утраты, пролиферацией лимфобластных и лимфоцитоподобных клеток при неходжкинских лимфомах, с инвазией капсулы лимфатического узла и прилежащей жировой клетчатки. В случаях развития лимфомы Ходжкина в опухолевой ткани находили характерные одноядерные клетки Ходжкина и многоядерные клетки Рид – Березовского – Штернберга. При иммуногистохимическом исследовании в 7 (6,2%) наблюдениях установлен диагноз «диффузная В-крупноклеточная лимфома», в 2 (1,8%) – «лимфома Ходжкина» (рис. 6).

Таким образом, по результатам комплексного обследования, в том числе и инвазивной диагностики, у 75 (66,4%) пациентов верифицирована туберкулезная этиология заболевания, у 29 (25,7%) – микобактериальная инфекция и у 9 (8,8%) – лимфопролиферативное заболевание. Дифференциально-диагностические критерии внутрибрюшной лимфаденопатии представлены в таблице.

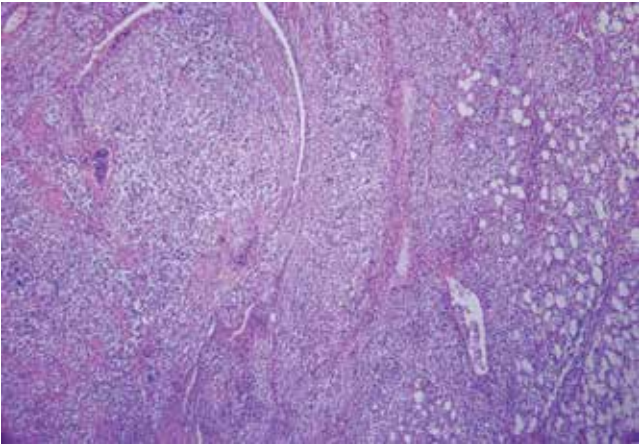


Рис. 6. Неходжкинская лимфома.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 6. Non-Hodgkin lymphoma. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Ретроспективно изучен уровень $CD4^+$ -лимфоцитов у больных каждой группы: у больных туберкулезом средний уровень $CD4^+$ -лимфоцитов составил $135,3 \pm 79,1$ кл/мкл, у больных микобактериозом угнетение иммунитета носило более выраженный характер – $CD4^+$ -лимфоцитов в среднем было $90,8 \pm 43,4$ кл/мкл. У больных лимфопролифера-

тивными заболеваниями выраженной иммуносупрессии не наблюдалось, в группе средний уровень $CD4^+$ -лимфоцитов составил $298,5 \pm 99,8$ кл/мкл.

Заключение

Клиническая картина туберкулезного, микобактериального или опухолевого поражения лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных ВИЧ-инфекцией неспецифична. Дифференциальная диагностика требует выполнения КТ с контрастированием, эндоскопических, хирургических, лабораторных и патоморфологических методов.

В результате исследования установлены дифференциально-диагностические признаки туберкулезного мезаденита: наличие туберкулеза других локализаций; увеличение лимфатических узлов брюшной полости с преобладанием в них элементов распада, их сочетание с очаговыми изменениями в печени и селезенке, просовидные высыпания на брюшине, асцит, улучшение состояния больных на фоне противотуберкулезной терапии. Для микобактериоза характерны: поражение лимфатических узлов брюшной полости при отсутствии изменений в легких, более выраженная иммуносупрессия ($CD4^+$ -лимфоциты $90,8 \pm 43,4$ кл/мкл),

Таблица. Дифференциальная диагностика внутрибрюшной лимфаденопатии
Table. Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy

Параметры	Этиология мезаденита		
	туберкулезный	НТМБ	лимфопролиферативный
Характер течения заболевания	острое подострое хроническое	острое	подострое волнообразное
Боли в животе	нелокализованные периодические	нелокализованные интенсивные	нелокализованные периодические
Увеличение периферических лимфатических узлов	да/нет	нет	отдельные группы, шейные и подмышечные
Изменения периферической крови	повышенная СОЭ	лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз	лимфоцитоз, повышенная СОЭ
Наличие туберкулеза легких	да/нет	нет	нет
Спленомегалия	да/нет	нет	да
Очаговые изменения селезенки	да	нет	да/нет
Средний уровень $CD4^+$ -лимфоцитов	$135,3 \pm 79,1$ кл/мкл	$90,8 \pm 43,4$ кл/мкл	$298,5 \pm 99,8$ кл/мкл
Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства (КТ, УЗИ)	более 20-25 мм неоднородные при абсцедировании	более 12 мм однородные	более 30 мм однородные в виде «пакетов» и «гроздей»
Свободная жидкость в брюшной полости (КТ, УЗИ)	да/нет в небольшом количестве	да/нет в небольшом количестве	нет
Лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки (лапароскопия)	увеличены свищи с казеозным отделяемым	увеличены брюшина не изменена	увеличены в виде конгломератов брюшина не изменена
Характер выпота (лапароскопия)	скудный серозный	скудный серозный	нет
Цитология выпота	лимфоцитарный	лимфоцитарный	-
Биоптат лимфоузлов	гранулема	замещение ткани лимфатического узла мономорфными макрофагами	лимфоциты, клетки Ходжкина, Рид – Березовского – Штернберга
Наличие КУМ в кале	да/нет	да, в большом количестве	нет
МГМ - ДНК МБТ в кале	положительно	отрицательно	отрицательно
Микробиология биоптата и выпота	рост МБТ	рост НТМБ	роста нет
Биоптат по Цилю – Нильсену	КУМ	КУМ в большом количестве	отрицательно

периферический тип контрастирования при КТ и обнаружение множества КУМ в кале при отрицательном анализе на ДНК МБТ. Лимфопротеративные заболевания проявлялись: изменением лимфатических узлов брюшной полости при относительно высоком иммунном статусе ($CD4^+$ -лимфоциты $298,5 \pm 99,8$ кл/мкл), лимфатические узлы значительных размеров без признаков деструкции,

с тенденцией к быстрому увеличению, активное накопление контрастного вещества, отсутствие КУМ и ДНК МБТ. Использование лапароскопии с биопсией в алгоритме обследования больных с внутрибрюшной лимфаденопатией позволило установить диагноз у всех 113 обследованных пациентов: у 75 (66,4%) – туберкулез, у 29 (25,7%) – микобактериоз, у 9 (8,8%) – лимфомы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивник А. В., Коровушкин В. Г., Пархоменко Ю. Г., Тонкоглаз В. Н., Павлова Л. Е., Литвинова Н. Г., Перегудова А. Б., Дегтерев Д. А., Груздев Б. М. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД // Терапевтический архив. – 2006. – № 4. – С. 28-32.
2. Плоткин Д. В., Решетников М. Н., Родоман Г. В., Синицын М. В., Харитонов С. В. Диссеминированный процесс на брюшине: туберкулез или карциноматоз? // Хирург. – 2018. – № 3-4. – С. 59-69.
3. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколова И. А., Решетников М. Н., Титюхина М. В., Батуринов О. В. Внегочечные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19-25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25>.
4. Despierres L., Cohen-Bacrie S., Richet H., Drancourt M. Diversity of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* mycobacteria causing lymphadenitis, France // Eur. J. Clin. Microbiology & Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 31, № 7. – P. 1373-1379. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1452-2>.
5. Hoffmann C., Hentrich M., Giller D., Behrens G., Jensen B., Stoehr A., Esser S., van Lunzen J., Krznaric I., Müller M., Oette M., Hensel M., Thoden J., Fätkenheuer G., Wyen C. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study // HIV Medicine. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 261-264. <https://doi.org/10.1111/hiv.12200>.
6. Islam J., Clarke D., Thomson S.R., Wilson D., Dawood H. A prospective audit of the use of diagnostic laparoscopy to establish the diagnosis of abdominal tuberculosis // Surgical Endoscopy. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 1895-1901. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3410-9>.
7. Nag D., Dey S., Nandi A., Bandyopadhyay R., Roychowdhury D., Roy R. Etiological study of lymphadenopathy in HIV-infected patients in a tertiary care hospital // J. Cytology. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 66-70. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.182518>.
8. Shivakoti R., Sharma D., Mamoon G., Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review // Infection. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 11-21. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0960-5>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3.

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и организационно-методической работе.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

REFERENCES

1. Pivnik A.V., Korovushkin V.G., Parkhomenko Yu.G., Tonkoglaz V.N., Pavlova L.E., Litvinova N.G., Peregudova A.B., Degterev D.A., Gruzdev B.M. Differential diagnostics of lymphadenopathy in case of HIV/AIDS. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2006, no. 4, pp. 28-32. (In Russ.)
2. Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Rodoman G.V., Sinitsyn M.V., Kharitonov S.V. Disseminated abdominal lesions: tuberculosis or carcinosis? *Khirurg*, 2018, no. 3-4, pp. 59-69. (In Russ.)
3. Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Sokolina I.A., Reshetnikov M.N., Tityukhina M.V., Baturin O.V. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 19-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25>.
4. Despierres L., Cohen-Bacrie S., Richet H., Drancourt M. Diversity of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* mycobacteria causing lymphadenitis, France. *Eur. J. Clin. Microbiology & Infectious Diseases*, 2012, vol. 31, no. 7, pp. 1373-1379. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1452-2>.
5. Hoffmann C., Hentrich M., Giller D., Behrens G., Jensen B., Stoehr A., Esser S., van Lunzen J., Krznaric I., Müller M., Oette M., Hensel M., Thoden J., Fätkenheuer G., Wyen C. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Medicine*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 261-264. <https://doi.org/10.1111/hiv.12200>.
6. Islam J., Clarke D., Thomson S.R., Wilson D., Dawood H. A prospective audit of the use of diagnostic laparoscopy to establish the diagnosis of abdominal tuberculosis. *Surgical Endoscopy*, 2014, vol. 28, no. 6, pp. 1895-1901. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3410-9>.
7. Nag D., Dey S., Nandi A., Bandyopadhyay R., Roychowdhury D., Roy R. Etiological study of lymphadenopathy in HIV-infected patients in a tertiary care hospital. *J. Cytology*, 2016, vol. 33, no. 2, pp. 66-70. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.182518>.
8. Shivakoti R., Sharma D., Mamoon G., Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*, 2017, vol. 45, no. 1, pp. 11-21. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0960-5>.

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal
Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
10, Stromynka St., Moscow, 107014
3, Barbolina St., Moscow, 107014

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Research, Reporting and Statistics.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
Email: msinitsyn@mail.ru

Скопин Михаил Сергеевич

кандидат медицинских наук,
врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
Тел.: 8 (499) 268-28-10.
E-mail: scopin.ms@mail.ru

Решетников Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук,
врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
Тел.: 8 (499) 268-28-10.
E-mail: taxol@bk.ru

Плоткин Дмитрий Владимирович

кандидат медицинских наук,
врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
Тел.: 8 (499) 268-28-11.
E-mail: kn13@list.ru

Соколова Ирина Александровна

кандидат медицинских наук, главный рентгенолог,
Клиника № 2.
Тел.: 8 (499) 268-28-55.
E-mail: isokolina@yandex.ru

Зюзя Юлия Рашидовна

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
морфологии человека»,
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник лаборатории
инфекционной патологии и молекулярной микробиологии.
117418, г. Москва, ул. Цюрихы, д. 3.
E-mail: zuzaju@mail.ru

Mikhail S. Skopin

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
Phone: +7 (499) 268-28-10.
Email: scopin.ms@mail.ru

Mikhail N. Reshetnikov

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
Phone: +7 (499) 268-28-10.
Email: taxol@bk.ru

Dmitry V. Plotkin

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
Phone: +7 (499) 268-28-11.
Email: kn13@list.ru

Irina A. Sokolina

Candidate of Medical Sciences,
Chief Roentgenologist, Clinic no. 2
Phone: +7 (499) 268-28-55.
Email: isokolina@yandex.ru

Yuliya R. Zyuzya

Research Institute of Human Morphology,
Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Infection Pathologies
and Molecular Microbial Ecology Laboratory
3, Tsyurupy St.,
Moscow, 117418
Email: zuzaju@mail.ru

Поступила 16.09.2018

Submitted as of 16.09.2018



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И С ИХ СОЧЕТАНИЕМ*

Б. И. ГЕЛЬЦЕР¹, К. И. ШАХГЕЛЬДЯН^{1,2}, И. Г. КУРПАТОВ¹, В. Н. КОТЕЛЬНИКОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, г. Владивосток, РФ

²ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Минобрнауки России, Институт информационных технологий, г. Владивосток, РФ

Цель исследования: сравнительная оценка силы дыхательных мышц (ДМ) у больных бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и с их сочетанием, определение информативности ее индикаторов для верификации этих состояний.

Материалы и методы. В стационаре обследовано 130 больных с тяжелым течением БА, ХОБЛ и с сочетанием БА + ХОБЛ. Регистрировали силовые индикаторы экспираторных (MEP) и инспираторных (MIP, SNIP) ДМ на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания), рассчитывали их должные величины. Информативность показателей MEP, MIP и SNIP для верификации отдельных форм бронхиальной обструкции определяли с помощью моделей логистической регрессии.

Результаты. У больных всех групп зафиксировано снижение силы экспираторных и инспираторных ДМ. Дисфункция экспираторных мышц доминировала при БА, а диафрагмы – при ХОБЛ и сочетании БА + ХОБЛ. Корреляционный анализ показал зависимость силы ДМ от выраженности бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких, массы скелетной мускулатуры, индекса массы тела, респираторного дискомфорта и функционального статуса больных. Установлено, что отношение MEP/MIP обладает высоким прогностическим потенциалом и значительно повышает точность моделей стратификации обследованных по нозологическим группам.

Заключение. Исследование силы ДМ является информативным инструментом в комплексной оценке респираторных функций у больных с различными клиническими вариантами бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: дыхательные мышцы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ACOS-синдром

Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Сравнительная оценка силы дыхательных мышц у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и с их сочетанием // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 12-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-12-19

COMPARATIVE ASSESSMENT OF RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH IN THOSE WITH ASTHMA, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMBINATION OF THESE TWO CONDITIONS

B. I. GELTSER¹, K. I. SHAKHGELDYAN^{1,2}, I. G. KURPATOV¹, V. N. KOTELNIKOV¹

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Vladivostok State University of Economics and Service, School of Information Technologies, Vladivostok, Russia

The objective of the study: to compare the strength of respiratory muscle in the patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the combination of these two conditions, to assure the informativeness of the indicators for verification of these diseases.

Subjects and methods. In the in-patient unit, 130 patients with a severe course of asthma, COPD and combination of asthma + COPD were examined. The strength expiratory (MEP) and inspiratory (MIP, SNIP) indicators of respiratory muscles were registered using MicroRPM (CareFusion, United Kingdom), their due values were calculated. The logistic regression models were used to assure informativeness of MEP, MIP, and SNIP for verification of certain forms of bronchial obstruction.

Results. The reduction in the strength of expiratory and inspiratory muscles was observed in the patients from all groups. Dysfunction of expiratory muscle dominated in asthma patients, while in COPD patients and those with both conditions it was diaphragm dysfunction. The correlation analysis demonstrated the dependence of respiratory muscle strength on the intensity of bronchial obstruction and lung hyperinflation, skeletal muscles mass, body mass index, respiratory discomfort, and functional state of the patients. It was found out that the ratio of MEP/MIP had a high prognostic value and significantly improved the accuracy of the models of stratification of those examined by nosologic groups.

Conclusion. Testing respiratory muscle strength makes an informative tool for comprehensive assessment of respiratory functions in patients with different clinical variants of bronchial obstruction.

Key words: respiratory muscle, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, ACOS-syndrome

For citations: Geltser B.I., Shakhgelyan K.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Comparative assessment of respiratory muscle strength in those with asthma, chronic obstructive pulmonary disease and combination of these two conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 12-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-12-19

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) относятся к актуальным проблемам современной медицины, что

обусловлено их высокой распространенностью и большими экономическими потерями для государства и общества. Среди заболеваний респираторной

* Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

системы их доля составляет 15-25% [6]. Распространенность ХОБЛ в общей популяции – 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами – 21,8% [12]. По данным Всемирной организации здравоохранения, БА регистрируется у 6,9% взрослого населения, а летальность от данной патологии составляет около 0,5% [3]. В 2014 г. впервые выделен ACOS-синдром (asthma-COPD overlap syndrome – синдром «перекреста» БА-ХОБЛ), который характеризуется сочетанием у пациентов клинико-функциональных признаков обеих нозологий. По данным различных исследований, среди больных ХОБЛ он диагностировался в 12,1-55,2% случаев, а среди больных БА – в 13,3-61,0% [16]. ACOS-синдром по сравнению с изолированными формами БА и ХОБЛ проявляется более частыми и тяжелыми обострениями, нарастающим ограничением легочных функций, снижением качества и продолжительности жизни больных, что увеличивает затраты здравоохранения на лечение этих пациентов [2]. В 2016 г. комитетами GOLD и GINA рекомендовано отказаться от термина «ACOS-синдром» [10].

Дыхательные мышцы (ДМ) являются ключевым элементом респираторной системы, обеспечивающим в качестве «дыхательной помпы» альвеолярную вентиляцию в соответствии с текущими запросами организма. Силу ДМ относят к важнейшим индикаторам их функционального состояния, а также к независимым предикторам развития дыхательной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений [9]. Определение силы ДМ чаще всего осуществляют путем измерения статических давлений при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (MIP – Maximum Inspiratory Pressure), максимального экспираторного (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и интраназального (SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давлений. Показатель MEP является индикатором силы экспираторных ДМ, а MIP и SNIP – инспираторных. Кроме того, показатель SNIP тесно коррелирует с уровнем трансдиафрагмального давления, что позволяет относить его к маркерам функциональной активности диафрагмы [18].

Основной причиной развития дисфункции ДМ у больных ХОБЛ и БА является их механическая перегрузка, обусловленная бронхообструктивным синдромом и гиперинфляцией легких, в результате чего мышечный аппарат органов дыхания подвергается функциональной и морфологической перестройке [21]. В результате хронической резистивной нагрузки на ДМ последовательно развиваются их гиперфункция, гипертрофия и недостаточность, вследствие чего они становятся неспособными к адекватной реализации насосной функции [1]. При стабильной контролируемой БА у больных обычно не наблюдается заметного снижения силовых характеристик ДМ, в то время как у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА снижение показателей MIP

может достигать 27% от должных величин, а MEP – 34% [11]. Основной причиной развития дисфункции ДМ у больных ХОБЛ считают взаимодействие локальных и системных факторов заболевания, изменяющих функционально-метаболический статус мышечных волокон [20]. Выраженность этих изменений зависит от тяжести ХОБЛ и различных вариантов ее клинического течения. Вместе с тем в современной литературе недостаточно данных, характеризующих особенности функционального статуса ДМ у больных БА и ХОБЛ, в том числе при коморбидности этих заболеваний.

Цель исследования: сравнительная оценка силы ДМ у больных БА, ХОБЛ и БА + ХОБЛ, определение информативности ее индикаторов для верификации этих состояний.

Материалы и методы

В исследование включено 130 пациентов с БА, ХОБЛ и их сочетанием, находившихся на лечении в Региональном пульмонологическом центре КГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1». Группу пациентов с неконтролируемой БА тяжелой степени составили 28 человек (22 женщины и 6 мужчин), с ХОБЛ тяжелой степени в стадии обострения – 59 (57 мужчин и 2 женщины), с сочетанием этих заболеваний – 43 (25 мужчин и 18 женщин). Возраст обследованных составлял 35-79 лет (в среднем – $58,2 \pm 0,77$ года) (табл. 1). Индекс курения (ИК) больных варьировал от 0 до 55 пачко-лет (в среднем – $18,7 \pm 1,6$ пачко-лет).

Диагноз БА устанавливали по критериям GINA (2017), ХОБЛ – по критериям GOLD (2017), а БА + ХОБЛ (ACOS-синдром) – согласно рекомендациям GINA (2014). Обследование выполняли после подписания участниками информированного согласия.

Контрольную группу составили 70 здоровых лиц (56 мужчин и 14 женщин) того же возраста, являющихся сотрудниками ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» и ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса».

У всех обследуемых регистрировали антропометрические показатели: рост, массу тела, окружности грудной клетки, плеча, предплечья, бедра и голени. Среднюю толщину кожно-жировых складок измеряли в 9 стандартных точках с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия). С использованием этих данных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и абсолютную массу скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле Й. Матейки [7]. Функцию внешнего дыхания исследовали на спироанализаторе Spirolab III (Италия) и оценивали с учетом критериев качества, предложенных в Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода спирометрии Российского респираторно-

го общества (2013 г.). Силовые характеристики ДМ (MEP, MIP и SNIP) у пациентов определяли с помощью аппарата MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Регистрацию данных величин у обследуемых проводили в положении сидя после трехкратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировали попытку с максимальным результатом. Для уточнения функционального статуса отдельных групп ДМ рассчитывали отношение показателей MEP/MIP. Влияние бронхиальной обструкции на силу ДМ определяли по отношению разности показателей MEP, MIP и SNIP после и до стандартной пробы с сальбутамолом к их исходной величине, выраженной в процентах. Должные величины (ДВ) для MEP, MIP и SNIP вычисляли с использованием ранее разработанных регрессионных моделей [13, 17].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью описательных статистик (средние значения, медианы и их 95%-ные доверительные интервалы – ДИ), непараметрического теста Манна – Уитни (коэффициенты эксцесса > 3 и асимметрии > 0) и корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки межгрупповых отличий категориальных факторов использовали χ^2 -тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Информативность показателей силы ДМ в качестве критериев, разде-

ляющих пациентов на отдельные «нозологические» группы, оценивали с помощью авторских моделей логистической регрессии. Их точность определяли, используя критерий Акаике (AIC) и площадь под ROC-кривой (AUC) [19]. Исследование выполняли с помощью R-studio v.10.153.

Результаты исследования

У больных БА, ХОБЛ и БА + ХОБЛ имеют место определенные различия в уровне отдельных силовых характеристик ДМ и их соотношений. Так, наиболее заметное снижение показателя MEP фиксировали у больных БА, значение которого было достоверно ниже, чем при «изолированной» ХОБЛ (табл. 2). По отношению к контролю показатель MEP у больных БА сокращался в 1,63 раза, а при ХОБЛ – в 1,2 раза. Уровень MIP у пациентов 2, 3, 4-й групп не различался между собой, но был существенно ниже контрольных значений (на 27,5; 18,5; 31,3% соответственно). Минимальные значения показателя SNIP регистрировали у больных БА и БА + ХОБЛ, что достоверно отличало их от больных ХОБЛ и здоровых лиц. Уровень SNIP у последних по сравнению с больными БА, БА + ХОБЛ и ХОБЛ был выше на 36, 38 и 22% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о суще-

Таблица 1. Основные клиничко-anamnestические данные обследованных

Table 1. Main clinical and medical data of the examined patients

Показатели	Медиана (95%-ный ДИ)				p
	контроль (n = 70) 1-я группа	БА (n = 28) 2-я группа	ХОБЛ (n = 59) 3-я группа	БА + ХОБЛ (n = 43) 4-я группа	
Возраст, лет	50 (47-53)	59 (50-68)	63 (61-65)	58 (53-63)	$p_{1-2} = 0,4; p_{1-3} = 0,01; p_{1-4} = 0,27;$ $p_{2-3} = 0,26; p_{2-4} = 0,94; p_{3-4} = 0,22$
ИК, пачко-лет	0	0	40 (34-46)	35 (29-41)	$p_{1-2} = 0,4; p_{1-3} < 0,0000; p_{1-4} < 0,00001;$ $p_{2-3} < 0,00001; p_{2-4} < 0,00001; p_{3-4} = 0,0$
ОФВ ₁ , % от ДВ	98,9 (94-104)	73,8 (59-88)	50,4 (31-70)	52,7 (40-66)	$p_{1-2} = 0,0001; p_{1-3} = 0,0001; p_{1-4} = 0,0001;$ $p_{2-3} = 0,0003; p_{2-4} = 0,0003; p_{3-4} = 0,65$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от ДВ	106,7 (101-114)	78,1 (70-87)	68,3 (61-76)	65,8 (54-78)	$p_{1-2} = 0,0001; p_{1-3} = 0,0001; p_{1-4} = 0,0001;$ $p_{2-3} = 0,009; p_{2-4} = 0,001; p_{3-4} = 0,49$
ИМТ, кг/м ²	25,7 (24,9-26,5)	29,3 (26,5-32,1)	27 (26-28)	26 (23-29)	$p_{1-2} = 0,002; p_{1-3} = 0,78; p_{1-4} = 0,6;$ $p_{2-3} = 0,01; p_{2-4} = 0,002; p_{3-4} = 0,55$
МСМ, кг	37 (34-40)	30,7 (29,7-31,6)	34,3 (31-38)	28,8 (24-34)	$p_{1-2} = 0,002; p_{1-3} = 0,058; p_{1-4} = 0,002;$ $p_{2-3} = 0,08; p_{2-4} = 0,38; p_{3-4} = 0,0023$

Таблица 2. Показатели силы ДМ у больных различных групп

Table 2. Rates of respiratory muscle strength in patients from various groups

Группы больных	Медиана (95%-ный ДИ)				p
	Контроль (n = 70) 1-я группа	БА (n = 28) 2-я группа	ХОБЛ (n = 59), 3-я группа	ХОБЛ + БА (n = 43) 4-я группа	
MEP, см вод. ст.	133 (120-146)	81,7 (76-87,3)	111,2 (102-120)	90 (79-101)	$p_{1-2} < 0,0001; p_{1-3} = 0,0066; p_{1-4} < 0,0001;$ $p_{2-3} < 0,0001; p_{2-4} = 0,17; p_{3-4} = 0,004$
MIP, см вод. ст.	87,7 (80-95)	68,8 (64-73)	74 (68-80)	66,8 (61-73)	$p_{1-2} < 0,0001; p_{1-3} = 0,0047; p_{1-4} < 0,0001;$ $p_{2-3} = 0,15; p_{2-4} = 0,58; p_{3-4} = 0,08$
SNIP, см вод. ст.	95,3 (88-103)	70 (65-75)	78 (72-84)	69 (63-75)	$p_{1-2} < 0,0001; p_{1-3} = 0,0005; p_{1-4} < 0,0001;$ $p_{2-3} = 0,035; p_{2-4} = 0,86; p_{3-4} = 0,039$
MEP/MIP%	153 (144-162)	119 (116-121)	153 (143-163)	134 (127-141)	$p_{1-2} < 0,0001; p_{1-3} = 0,99; p_{1-4} = 0,0017;$ $p_{2-3} < 0,001; p_{2-4} = 0,0002; p_{3-4} = 0,002$

ственном снижении силы ДМ у больных всех групп вне зависимости от их «нозологического портрета». На преобладание дисфункции экспираторных или инспираторных ДМ может указывать значение индекса МЕР/МІР. В данном исследовании уровень этого показателя был минимальным у больных БА (на 28,6% ниже контроля), что обусловлено более заметным снижением МЕР по сравнению с МІР и свидетельствовало о преимущественно экспираторном варианте дисфункции ДМ. У больных ХОБЛ отношение МЕР/МІР не отличалось от такового у здоровых лиц, что было связано с относительно равномерным (на 19,6 и 18,5%) снижением обоих показателей по отношению к контролю и указывало на смешанный экспираторно-инспираторный характер мышечной дисфункции. При АСОС-синдроме уровень МЕР/МІР занимал промежуточное положение между 2-й и 3-й группами больных.

Сопоставление фактически измеренных силовых характеристик ДМ у больных различных групп с их ДВ показало, что степень отклонения этих показателей от персонифицированных нормативов в определенной мере зависит от их принадлежности к экспираторным или инспираторным мышцам и от клинической формы заболевания (табл. 3). Так, например, отношение МЕР к ДВ у больных 2, 3 и 4-й групп достоверно не различалось между собой и составляло 80,0-87,7%. Соотношение фактически измеренных величин МІР к их должным значениям составляло от 92% у больных БА до 82,7% у больных БА + ХОБЛ, а при ХОБЛ данный параметр занимал промежуточное положение. При этом во всех случаях его уровень был значительно ниже контрольных значений. Наиболее существенное отклонение показателя SNIP от ДВ фиксировали у больных БА + ХОБЛ (на 29%) и ХОБЛ (на 26%), что достоверно отличало их от пациентов с БА и свидетельствовало о снижении функциональной активности диафрагмы.

Сравнительный анализ степени отклонения от ДВ индикаторов силы ДМ и спирометрических показателей вентиляционной функции легких демонстрировал более значительное снижение последних от персонифицированных нормативов (табл. 1, 2). При этом максимальная степень различий в соотношении должных и фактически измеренных величин

фиксировалась между показателями ОФВ₁, МЕР и МІР у больных ХОБЛ (ОФВ₁ – 50,4%, МЕР – 87,7% и МІР – 88% от ДВ соответственно). Указанная диспропорция анализируемых параметров, связанная с менее заметной девиацией индикаторов силы ДМ от ДВ, может свидетельствовать о существенном функциональном резерве эффекторного компонента легочной вентиляции и его способности преодолевать резистивные респираторные нагрузки даже при тяжелой бронхиальной обструкции.

Влияние бронхиальной обструкции и бронхолитических эффектов β₂-агонистов на силу ДМ оценивали в пробе с сальбутамолом. Результаты исследования показали, что после бронходилатационного теста прирост силовых характеристик по отношению к исходным величинам был максимальным у больных БА и составлял для МЕР 16,4 ± 1,3%, МІР – 13,8 ± 1,1%, SNIP – 12,8 ± 0,87%. У больных ХОБЛ постбронходилатационные эффекты сальбутамола в отношении силовых индикаторов ДМ существенно сокращались и находились в диапазоне от 6,5 до 8%. У больных БА + ХОБЛ прирост силовых показателей достоверно не отличался от его уровня при ХОБЛ. Динамика этих изменений ассоциируется с необратимыми последствиями ремоделирования дыхательных путей при тяжелом течении ХОБЛ и ее коморбидности с БА, а также незначительным влиянием β₂-агонистов на силу ДМ у больных этой категории.

Корреляционный анализ показал, что среди здоровых лиц фиксируются прямые взаимосвязи МІР и SNIP с ОФВ₁ ($r_1 = 0,52, r_2 = 0,5; p_1 = 0,0023, p_2 = 0,0012$), а также МЕР и SNIP с МСМ ($r_1 = 0,36, r_2 = 0,34; p_1 = 0,0017, p_2 = 0,021$). Отмечено наличие обратных корреляций МЕР, МІР и SNIP с возрастом обследованных этой группы ($r_1 = -0,32, r_2 = -0,41; r_3 = -0,57; p_1 = 0,034, p_2 = 0,0027, p_3 = 0,00015$). Среди больных достоверными были прямые корреляции SNIP с ОФВ₁/ФЖЕЛ при ХОБЛ и БА + ХОБЛ ($r = 0,44; p = 0,00013$) и МЕР с ОФВ₁ при БА ($r = 0,43; p = 0,00024$), а также МІР и SNIP с МСМ ($r_{1,2} = 0,35; p = 0,011$) у больных ХОБЛ и БА + ХОБЛ. В этих группах регистрировали обратные отношения МЕР и SNIP с ИК ($r_1 = -0,4, r_2 = -0,35; p_{1,2} = 0,037$) и МЕР и SNIP с ООЛ и ФОЕ ($r_1 = -0,58, r_2 = -0,53; p_1 = 0,00017,$

Таблица 3. Силы ДМ у больных различных групп
Table 3. Respiratory muscle strength in patients from different groups

Показатели	Медиана (95%-ный ДИ)				p
	контроль (n = 70) 1-я группа	БА (n = 28) 2-я группа	ХОБЛ (n = 59) 3-я группа	БА + ХОБЛ (n = 43) 4-я группа	
МЕР % дв	106 (91-121)	80 (70-90)	87,7 (73-101)	84 (72-96)	$p_{1,2} = 0,009; p_{1,3} = 0,003; p_{1,4} = 0,0004;$ $p_{2,3} = 0,34; p_{2,4} = 0,14; p_{3,4} = 0,45$
МІР % дв	103,2 (94-113)	92 (87-98)	88 (80-96)	82,7 (77-89)	$p_{1,2} = 0,038; p_{1,3} = 0,019; p_{1,4} = 0,0008;$ $p_{2,3} = 0,52; p_{2,4} = 0,0036; p_{3,4} = 0,12$
SNIP % дв	97 (87-107)	82 (77-86)	74 (70-77)	71 (66-76)	$p_{1,2} = 0,0004; p_{1,3} = 0,0006; p_{1,4} = 0,0001$ $p_{2,3} = 0,045; p_{2,4} = 0,038; p_{3,4} = 0,54$

Примечание: дв – должная величина

Заключение

$p_2 = 0,00028$). У пациентов с БА отрицательную корреляцию фиксировали также между SNIP и ИМТ ($r = -0,62$; $p = 0,0001$). Кроме того, у больных ХОБЛ и БА + ХОБЛ отрицательные корреляции средней интенсивности установлены между SNIP и средними значениями баллов в тестах mMRC и SAT ($r_1 = -0,59$, $r_2 = -0,64$; $p_{1-2} < 0,0001$). Вместе с тем у больных не обнаружено достоверных взаимосвязей силовых индикаторов с возрастом, что отличало их от здоровых лиц. Полученные результаты указывают на многообразие факторов, участвующих в патогенезе дисфункции ДМ, и влияние последней на клиническое течение заболеваний.

Для оценки информативности показателей силы ДМ в качестве дополнительных диагностических маркеров, идентифицирующих группы здоровых и больных, а также различные клинические варианты бронхиальной обструкции, построены логистические регрессионные модели. Предварительное тестирование прогностических свойств их потенциальных предикторов показало, что лучшими из них являются отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и МЕР/МІР. В результате сравнительного анализа точности стратификации определено, что качество «слепого» разделения 130 обследованных на группы здоровых и больных существенно возрастает после включения в структуру модели (1) с «классическим» предиктором ОФВ₁/ФЖЕЛ отношения МЕР/МІР (модель 2, табл. 4). Это иллюстрировалось значительным (в 1,33 раза) снижением информационного критерия АІС, наименьшие значения которого свидетельствуют о высокой точности моделей [5]. На повышение качества стратификации в этом случае указывал и показатель АUC, «стремление» которого к единице характеризует его максимальную информативность [8]. Более высокой точностью отличалась и модель (4), разделяющая больных БА и ХОБЛ, где в качестве предиктора использован показатель МЕР/МІР. Это подтверждалось динамикой изменений критериев информативности: снижением АІС (на 21%) и увеличением АUC (на 7,7%) по отношению к их уровню в модели (3). Стратификацию больных ХОБЛ и БА + ХОБЛ возможно было реализовать только с помощью модели (5), хотя и в этом случае ее точность недостаточна (АІС – 128,2 и АUC – 0,68).

Показано, что при тяжелом течении БА, ХОБЛ и их сочетании у больных развивается дисфункция ДМ, которая отличается определенным своеобразием, ассоциированным с клинической формой заболевания, функциональным статусом больных и их гендерной принадлежностью. Так, анализ абсолютных значений силы ДМ свидетельствовал о снижении функциональной активности экспираторных и инспираторных ДМ у больных всех групп и смешанном характере их дисфункции. При этом отношение МЕР/МІР указывало на преобладание ее экспираторного варианта среди больных БА за счет более заметного снижения показателя МЕР. Анализ соотношений измеренных величин силовых индикаторов ДМ с должными показал, что наиболее существенное их отклонение от персонализированных нормативов было у показателя SNIP среди больных ХОБЛ и БА + ХОБЛ. Известно, что этот маркер инспираторной функции ДМ в большей степени, чем МІР, характеризует сократительную активность диафрагмы [18]. К основным патофизиологическим механизмам ограничения этой функции относят избыточное бронхиальное сопротивление и гиперинфляцию легких, что подтверждали корреляционные отношения SNIP с ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также результаты «разгрузочного» теста с сальбутамолом. Использование последнего позволяет оценить влияние бронхиальной обструкции на силу ДМ и уточнить эффективность бронходилатационных эффектов β_2 -агонистов на их сократительную функцию. Полученные результаты показали, что «освобождение» ДМ от избыточной нагрузки с помощью β_2 -агонистов наиболее эффективно при БА и менее заметно при ХОБЛ и БА + ХОБЛ, что указывает на возрастающую роль необратимого компонента бронхиальной обструкции в патогенезе дисфункции ДМ. Одним из важнейших патофизиологических механизмов дисфункции ДМ при ХОБЛ является дефицит мышечной массы, обусловленный системными проявлениями этого заболевания, ограничением физической активности больных, ухудшением их нутритивного статуса и дисбалансом между потребностью ДМ в энергии и

Таблица 4. Оценка точности моделей стратификации

Table 4. Assessment of the accuracy of stratification models

Группы сравнения	Характеристика моделей	p моделей	АІС, усл. ед.	АUC, о. в.
Здоровые-больные	(1) $z = 0,32 \times \text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} - 25,7$	$< 0,0001$	60,5	0,98
Здоровые-больные	(2) $z = 0,39 \times \text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} + 6 \text{ МЕР/МІР} - 39,3$	$< 0,0001$	45,5	0,99
БА-ХОБЛ	(3) $z = 0,08 \times \text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} - 5,8$	$< 0,0001$	93,5	0,78
БА-ХОБЛ	(4) $z = -9,5 \times \text{МЕР/МІР} + 11,5$	$< 0,0001$	77,4	0,84
ХОБЛ - ХОБЛ + БА	(5) $z = -2,5 \times \text{МЕР/МІР} + 3,3$	0,0006	128,2	0,68

Примечание: в скобках – номер модели, о. в. – относительная величина; z – коэффициент логистической регрессии

реальным энергообеспечением. Наличие корреляций показателей силы ДМ с МСМ, выраженностью респираторного дискомфорта и степенью снижения функционального статуса у больных ХОБЛ и БА + ХОБЛ подчеркивает взаимосвязь изучаемых явлений. Необходимо отметить, что у больных БА на фоне умеренного снижения МСМ регистрировался наиболее высокий показатель ИМТ, что могло быть связано с побочными эффектами терапии глюкокортикостероидами. Кроме того, фиксировалась отрицательная корреляция ИМТ со SNIP, которая указывала на роль абдоминального ожирения в ограничении инспираторной функции диафрагмы [15]. Наличие отрицательной взаимосвязи между интенсивностью курения и силой ДМ подтверждает результаты исследований других авторов о нарушении морфологической структуры и сократительной активности респираторных мышц при хроническом воздействии табачного дыма [14].

В данном исследовании у здоровых лиц все индикаторы силы ДМ имели обратную зависимость от возраста, а у больных эта взаимосвязь отсутствовала. Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование органов дыхания нивелирует возрастные различия в силе ДМ, в том числе за счет ускорения процессов естественной инволюции респираторной системы и скелетной мускулатуры [4].

Влияние гендерного фактора на силу ДМ ярче всего проявлялось в группе больных БА, где доминировали женщины. Иллюстрацией такого влияния был достаточно низкий уровень измеренных значений МІР (68,8 см вод. ст.), который, тем не менее, соответствовал персонализированному нормативу для женщин и составлял 92% д. в. При этом аналогичный уровень МІР у мужчин (66,8 см вод. ст.) составлял лишь 82,7% д. в. Указанные расхождения в ДВ у мужчин и женщин связаны с использованием при их расчетах различных коэффициентов и факторов, что необходимо учитывать при сопоставлении и анализе данных.

В современной медицине все чаще применяют методы интеллектуального анализа данных. В нашем исследовании возможность использования индикаторов силы ДМ для стратификации больных по «нозологическим» группам оценивали с помощью логистических регрессионных моделей, где в качестве предикторов применяли отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и МЕР/МІР. Сравнительный анализ показал, что прогностическая точность моделей с предиктором МЕР/МІР существенно возрастает, что доказывает целесообразность их применения в качестве дополнительного инструмента для комплексной оценки респираторных функций и верификации различных клинических вариантов бронхиальной обструкции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Н. П., Бреслав И. С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 2. – С. 103–111.
2. Белевский А. С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 219.
3. Биличенко Т. Н., Быстрицкая Е. В., Чучалин А. Г., Белевский А. С. и др. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 389–397. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>.
4. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 12. – С. 1425–1433.
5. Герасимов А. Н., Морозова Н. И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 5, № 84. – С. 6–12.
6. Оспельникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., Осипова Г. Л. и др. Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом «бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких» // Пульмонология. – 2014. – Т. 5. – С. 46–51. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-46-51>.
7. Шанкин А. А. Связь конституции человека с физиологическими функциями. – М.: Берлин: Директ-Медиа, 2015.
8. Altman D. G., Machin D., Bryant T. N., Gardner M. J. Statistics with confidence. Bristol: J. W. Arrowsmith Ltd, 2005. – 240 p.
9. Barreiro E., Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. COPD // J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 12, № 4. – P. 413–426. doi: <https://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.974737>.

REFERENCES

1. Aleksandrova N.P., Breslav I.S. Human respiratory muscles: three levels of control. *Fiziologiya Cheloveka*, 2009, vol. 35, no. 2, pp. 103–111. (In Russ.)
2. Belevskiy A.S. The syndrome of concurrent asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on the materials of the joint project by GINA and GOLD expert groups). *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2014, no. 2, pp. 219. (In Russ.)
3. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S. et al. Respiratory diseases mortality in 2014–2015 and ways of its reduction. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 4, pp. 389–397. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>.
4. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Strength parameters of respiratory muscles in those healthy: age, gender, and bodily parameters. *Ros. Fiziol. Journal Im. I.M. Sechenova*, 2017, vol. 103, no. 12, pp. 1425–1433. (In Russ.)
5. Gerasimov A.N., Morozova N.I. Parametric and non-parametric methods in medical statistics. *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2015, vol. 5, no. 84, pp. 6–12. (In Russ.)
6. Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I., Osipova G.L. et al. Respiratory viruses, bacteria, antibodies and cytokines in the patients with the phenotype of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, vol. 5, pp. 46–51. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-46-51>.
7. Schankin A.A. *Svyaz konstitutsii cheloveka s fiziologicheskimi funktsiyami*. [Correlation of human body type and physiological functions]. Moscow, Berlin, Direkt-Media Publ., 2015.
8. Altman D.G., Machin D., Bryant T.N., Gardner M.J. Statistics with confidence. Bristol: J. W. Arrowsmith Ltd, 2005. – 240 p.
9. Barreiro E., Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. COPD. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, vol. 12, no. 4, pp. 413–426. doi: <https://dx.doi.org/10.3109/15412555.2014.974737>.

10. Barnes P.J. Asthma-COPD overlap // *Chest*. – 2016. – Vol. 149. – P. 7-8.
11. Duruturk N., Acar M., Doğrul M. I. Effect of inspiratory muscle training in the management of patients with asthma // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prevention*. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 198-203. doi: <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000318>.
12. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J. M., Doyle-Waters M. M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 11-23. doi: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0472>.
13. Evans J. A., Whitelaw W. A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults // *Respir. Care*. – 2009. – Vol. 54, № 10. – P. 1348-1359.
14. Formiga M. F., Campos M. A., Cahalin L. P. Inspiratory muscle performance of former smokers and nonsmokers using the test of incremental respiratory endurance // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 86-91. doi: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.05716>.
15. Gea J., Sancho-Muñoz A., Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations // *J. Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 1332-1354. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.02.66>.
16. Gelb A. F., Christenson S. A., Nadel J. A. Understanding the pathophysiology of the asthma – chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // *Cur. Opin. Pulmon. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 100-105. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000236>.
17. Gopalakrishna A., Vaishali K., Prem V., Aaron P. Normative values for maximal respiratory pressures in an Indian Mangalore population: A cross-sectional pilot study // *Lung India*. – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 247-252. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.85684>.
18. Kaminska M., Noel F., Petrof B. J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177723. doi: [10.1371/journal.pone.0177723](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177723).
19. Kumar A. Pre-processing and modelling using caret package in R // *Intern. J. Comput. Applications*. – 2018. – Vol. 181, № 6. – P. 39-42. doi: <http://dx.doi.org/10.5120/ijca2018917530>.
20. Mathur S., Brooks D., Carvalho C. R. F. Structural alterations of skeletal muscle in copd // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – Vol. 104, № 5. – P. 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00104>.
21. O'Donnell D. E., Laveneziana P., Webb K., Neder J. A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology // *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 51-69.
10. Barnes P.J. Asthma-COPD overlap. *Chest*, 2016, vol. 149, pp. 7-8.
11. Duruturk N., Acar M., Doğrul M.I. Effect of inspiratory muscle training in the management of patients with asthma. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prevention*, 2018, vol. 38, no. 3, pp. 198-203. doi: <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000318>.
12. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 11-23. doi: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0472>.
13. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care*, 2009, vol. 54, no. 10, pp. 1348-1359.
14. Formiga M.F., Campos M.A., Cahalin L.P. Inspiratory muscle performance of former smokers and nonsmokers using the test of incremental respiratory endurance. *Respir. Care*, 2017, vol. 63, no. 1, pp. 86-91. doi: <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.05716>.
15. Gea J., Sancho-Muñoz A., Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J. Thoracic Disease*, 2018, vol. 10, no. 12, pp. 1332-1354. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.02.66>.
16. Gelb A.F., Christenson S.A., Nadel J.A. Understanding the pathophysiology of the asthma – chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Cur. Opin. Pulmon. Med.*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 100-105. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000236>.
17. Gopalakrishna A., Vaishali K., Prem V., Aaron P. Normative values for maximal respiratory pressures in an Indian Mangalore population: A cross-sectional pilot study. *Lung India*, 2011, vol. 28, no. 4, pp. 247-252. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.85684>.
18. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLOS ONE*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0177723. doi: [10.1371/journal.pone.0177723](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177723).
19. Kumar A. Pre-processing and modelling using caret package in R. *Intern. J. Comput. Applications*, 2018, vol. 181, no. 6, pp. 39-42. doi: <http://dx.doi.org/10.5120/ijca2018917530>.
20. Mathur S., Brooks D., Carvalho C.R.F. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Frontiers in Physiology*, 2014, vol. 104, no. 5, pp. 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00104>.
21. O'Donnell D.E., Laveneziana P., Webb K., Neder J.A. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin. Chest Med.*, 2014, vol. 35, no. 1, pp. 51-69.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»
 Минобрнауки России,
 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8.

Гельцер Борис Израйльевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
 РАН, директор департамента клинической медицины
 Школы биомедицины.
 Тел.: 8 (423) 245-17-83.
 E-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Шахгельдян Карина Иосифовна

доктор технических наук, заведующая лабораторией
 анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении,
 директор Института информационных технологий
 Владивостокского государственного университета
 экономики и сервиса.
 E-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Far Eastern Federal University,
 8, Sukhanova St.,
 Vladivostok, 690091

Boris I. Geltser

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
 of the Russian Academy of Sciences, Director of Clinical
 Medicine Department of School of Biomedicine.
 Phone: +7 (423) 245-17-83.
 Email: Boris.Geltser@vvsu.ru

Karina I. Shahgeldyan

Doctor of Technical Sciences,
 Head of Laboratory for Big Data Analysis
 in Biomedicine and Healthcare, Director of School
 of Information Technologies of Vladivostok State University
 of Economics and Service.
 Email: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

Курпатов Илья Геннадьевич

аспирант департамента клинической медицины
Школы биомедицины.
Тел.: 8 (423) 245-17-83.
E-mail: kurpatov-i@mail.ru

Котельников Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор департамента
клинической медицины Школы биомедицины.
Тел.: 8 (423) 267-12-35.
E-mail: vkotelnikov@hotmail.com

Ilya G. Kurpatov

Post-Graduate Student of Clinical Medicine Department
of School of Biomedicine.
Phone: +7 (423) 245-17-83.
Email: kurpatov-i@mail.ru

Vladimir N. Kotelnikov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Clinical Medicine
Department of School of Biomedicine.
Phone: +7 (423) 267-12-35.
Email: vkotelnikov@hotmail.com

Поступила 17.10.2018

Submitted as of 17.10.2018



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИЕНТИРОВАННОЙ НА ПАЦИЕНТА ХИМИОТЕРАПИИ ОГРАНИЧЕННЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ ИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ/ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Цель исследования: оценить эффективность ориентированной на пациента химиотерапии у детей с ограниченным туберкулезом органов дыхания из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) по результатам ближайших и отдаленных наблюдений, определить критерии эффективности химиотерапии при таких процессах.

Материалы и методы: всего 39 пациентов (3-12 лет) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, очаговым туберкулезом легких. По результатам рандомизации сформировано две группы больных с различными режимами химиотерапии: 1-я группа (20 человек) – 5 препаратов в интенсивную фазу / 4 препарата в фазу продолжения, 2-я группа (19 человек) – 4 препарата в интенсивную фазу / 3 препарата в фазу продолжения. В комбинацию препаратов включали только те, к которым была сохранена лекарственная чувствительность возбудителя у источника инфекции. Проведена оценка эффективности химиотерапии по данным ближайших (в процессе проведения химиотерапии) и отдаленных наблюдений (через 1 и 2 года после окончания лечения). Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии и общего лечения в группах были одинаковы: 1-я группа – $3,5 \pm 0,5$ и $10,5 \pm 0,5$ мес. соответственно; 2-я группа – $3,1 \pm 0,6$ и $10,0 \pm 0,6$ мес. соответственно.

Результаты. Эффективность химиотерапии, ориентированной на пациента, в обеих группах подтверждена результатами ближайших наблюдений и отсутствием рецидивов заболевания при наблюдении через 1 и 2 года после окончания химиотерапии.

Выводы. Предложенные режимы химиотерапии могут использоваться при лечении детей с ограниченными процессами из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ как альтернативные по отношению к стандартным режимам.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, множественная и широкая лекарственная устойчивость, эпидемические очаги туберкулеза

Для цитирования: Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 20-25. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25

EFFICACY OF PATIENT-ORIENTED CHEMOTHERAPY OF LOCAL TUBERCULOUS LESIONS IN THE CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

M. F. GUBKINA^{1,2}, YU. YU. KHOKHLOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹, N. V. YUKHIMENKO¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis (MDR/XDR TB) based on the results of the immediate and postponed follow-up, and to define the criteria of chemotherapy efficacy in such cases.

Subjects and methods: 39 children (3-12 years old) with tuberculosis of chest lymph nodes or focal pulmonary tuberculosis. Patients were randomly divided into two groups treated with different chemotherapy regimens: Group 1 (20 persons) – 5 drugs for the intensive phase / 4 drugs for the continuation phase; Group 2 (19 patients) – 4 drugs for the intensive phase / 3 drugs for the continuation phase. The regimen consisted of the drugs, to which the index case was susceptible. Chemotherapy efficacy was assessed based on the immediate (the ones observed during chemotherapy) and postponed follow-up results (in 1 and 2 years upon treatment completion). The duration of the intensive phase and total duration of treatment were the same in both groups: Group 1 – 3.5 ± 0.5 and 10.5 ± 0.5 months respectively; Group 2 – 3.1 ± 0.6 and 10.0 ± 0.6 months respectively.

Results. The efficacy of patient-oriented chemotherapy was confirmed in both groups by results of immediate follow-up and absence of relapses in 1 and 2 years upon chemotherapy completion.

Conclusions. The supposed chemotherapy regimens can be used in children with local tuberculous lesions exposed to MDR/XDR tuberculosis as an alternative to standard regimens.

Key words: tuberculosis, children, chemotherapy, multiple and extensive drug resistance, epidemic foci of tuberculosis

For citations: Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in the children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 20-25. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25

В действующих нормативных документах предлагается пять режимов химиотерапии туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя к противо-

туберкулезным препаратам (ПТП), и эти режимы едины для всех возрастных групп [5, 7]. В схемы лечения пациентов из эпидемических очагов тубер-

кулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) включены препараты резервного ряда, имеющие возрастные ограничения (фторхинолоны, капреомицин, циклосерин, бедаквилин). У детей их использование возможно только по жизненным показаниям. При этом у большинства детей из таких очагов туберкулез органов дыхания (ТОД) выявляется при малых объемах поражения и отсутствии бактериовыделения, высока доля процессов, выявленных в фазе неполной кальцинации [1]. В таких случаях применение лекарственных препаратов, имеющих возрастные ограничения, у детей может быть оправдано только высоким риском наличия туберкулеза с МЛУ/ШЛУ [2].

При оценке эффективности химиотерапии Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) придает решающее значение прекращению бактериовыделения [9]. В отечественной фтизиатрии традиционно используется клинический подход оценки эффективности химиотерапии, критериями которого, помимо прекращения бактериовыделения, являются ликвидация клинических проявлений болезни и заживление туберкулезных изменений в пораженном органе [8].

Развитие репаративных процессов происходит медленно и продолжается годами. В России действует схема диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, позволяющая своевременно выявлять рецидивы заболевания [4]. В настоящее время обсуждается возможность сокращения срока лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ [3, 6], а одним из критериев эффективности укороченных курсов химиотерапии ВОЗ предлагает считать отсутствие рецидива заболевания через 1 год после окончания химиотерапии [10].

Оценка эффективности химиотерапии у детей с ограниченными процессами затруднена из-за скудности клинической симптоматики, отсутствия бактериовыделения, малого объема рентгенологических изменений.

Цель исследования: оценить эффективность ориентированной на пациента химиотерапии у детей с ограниченным ТОД из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ по результатам ближайших и отдаленных наблюдений, определить критерии эффективности химиотерапии при таких процессах.

Материалы и методы

В исследование включено 39 детей с ТОД, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2012 по 2015 г. Возраст пациентов – от 3 до 12 лет (средний возраст $7,3 \pm 0,4$ года), мальчиков было 22, девочек – 17.

Критерии включения в исследование:

- 1) дети с впервые выявленным ТОД, ограниченным по распространенности, без бактериовыделения;
- 2) дети из достоверно установленного контакта со взрослым, больным туберкулезом, выделяющим микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ/ШЛУ.

Критерии исключения:

- 1) наличие у ребенка ВИЧ-инфекции;
- 2) тотальная лекарственная устойчивость МБТ у источника инфекции.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В начальную схему химиотерапии в 1-й группе (20 человек) было включено 5 ПТП в стартовой комбинации; во 2-й группе (19 человек) – 4 ПТП в стартовой комбинации. Выбор препаратов в течение всего курса лечения осуществляли с учетом лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции. При необходимости использования препаратов, имеющих возрастные ограничения, получали информированное согласие родителей/законных представителей детей.

Эффективность лечения оценивали: в процессе проведения химиотерапии и по результатам отдаленных наблюдений (через 1 и 2 года после окончания лечения).

В качестве критериев эффективности в процессе химиотерапии исследовали: купирование симптомов интоксикации, нормализацию гемограммы, положительную рентгенологическую динамику. Дополнительные критерии – динамика кожных иммунологических тестов при поступлении и завершении стационарного этапа лечения (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР). Клинико-лабораторные данные оценивали ежемесячно, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили каждые 3 мес.

Продолжительность интенсивной фазы и общего курса химиотерапии определяли индивидуально для каждого пациента на основании результатов обследования.

Мониторинг отдаленных наблюдений включал осмотр пациента, проведение анализа крови, КТ ОГК, кожных иммунологических проб. В отдаленные сроки главным критерием эффективности проведенной химиотерапии считали отсутствие рецидива заболевания.

Для статистической обработки полученных данных использовали двусторонний точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей – при сравнении средних величин. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Туберкулезные процессы у детей были представлены двумя клиническими формами: туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ; в 1-й группе – 11/20 человек, во 2-й группе – 8/19 человек) и очаговым туберкулезом легких (в 1-й группе – 9/20 человек, во 2-й группе – 11/19 человек), $p > 0,05$. Односторонний процесс был у 15/20 пациентов 1-й группы и 10/19 пациентов 2-й группы, двусторонний – у 5/20 человек в 1-й группе

и 9/19 – во 2-й группе, $p > 0,05$. У большинства больных обеих групп туберкулезный процесс выявлен в фазе обратного развития (фаза уплотнения или уплотнения и начинающейся кальцинации; по 18 человек в каждой группе), реже – в фазе инфильтрации (у 2/20 – в 1-й группе и у 1/19 – во 2-й группе), $p > 0,05$. При туберкулезе ВГЛУ поражение одной-двух локализаций ВГЛУ наблюдалось у 10/11 больных в 1-й группе и у 5/8 – во 2-й группе, трех и более – у 1/11 пациента в 1-й группе и у 3/8 – во 2-й группе, $p > 0,05$. Размеры кальцинатов во ВГЛУ варьировали в пределах 1–5 мм. Размеры очагов в легких не превышали 5 мм, чаще визуализировалось 1–2 очага (в 1-й группе – у 7/9 пациентов, во 2-й группе – у 9/11), реже – 3–5 очагов (по 2 пациента в каждой группе). Таким образом, по структуре клинических форм, распространенности и фазе туберкулезного процесса статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Клинические проявления в обеих группах были идентичны и ограничивались наличием симптомов интоксикации незначительной степени выраженности, в основном в виде астеноневротических реакций: в 1-й группе – у 13/20 (65,0%) пациентов, во 2-й группе – у 10/19 (52,6%), $p > 0,05$. Отклонения от нормальных показателей в гемограмме (лимфоцитоз, лимфопения, лейкоцитоз) были незначительными и встречались у 11/20 (55,0%) пациентов 1-й группы и у 9/19 (47,4%) – 2-й группы, $p > 0,05$.

У взрослых, предполагаемых источников заражения детей в 1-й и 2-й группах, чаще установлена МЛУ МБТ, реже – ШЛУ МБТ: детей из таких контактов было в 1-й группе – 15/20 и 5/20 человек соответственно; во 2-й группе – 15/19 и 4/19 человека соответственно. По частоте встречаемости данных видов лекарственной устойчивости статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не было, $p > 0,05$.

При формировании стартовой комбинации ПТП у детей 1-й группы использовали следующие ПТП: пиперазид (Z), парааминосалициловую кислоту (PAS), протионамид (Pto), амикацин (Am), этамбутол (E), фторхинолоны (Fq), циклосерин (Cs). Из них формировали 8 вариантов стартовых комбинаций по 5 ПТП в каждой с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции: ZPASpAmE – 6/20 человек; ZPASpAmFqCs – 6/20 человек; ZPASpAmCs – 2/20 человека; ZPASAmEFq – 2/20 человека; ZPASpAmEFq – 1/20 человек; ZPASpAmCs – 1/20 человек; ZPASAmFqCs – 1/20 человек; ZpAmFqCs – 1/20 человек. Частота использования отдельных препаратов в стартовой комбинации у пациентов 1-й группы: Z – 20/20 (100,0%), PAS – 19/20 (95,0%), Pto – 17/20 (85,0%), Am – 13/20 (65,0%), Fq – 11/20 (55,0%), Cs – 11/20 (55,0%), E – 9/20 (45,0%).

Во 2-й группе для формирования стартовой комбинации использовали меньшее количество пре-

паратов: Z, PAS, Pto, Am, E – исключены фторхинолоны и циклосерин. Использовали 4 варианта стартовых комбинаций по 4 ПТП в каждой с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции: ZPASpAm – 9/19 человек, ZPASpAmE – 8/19 человек, ZPASAmE – 1/19 человек, ZpAmE – 1/19 человек. Частота использования отдельных препаратов в стартовой комбинации у пациентов 2-й группы составила: Z – 19/19 (100,0%), PAS – 18/19 (94,7%), Pto – 18/19 (94,7%), Am – 11/19 (57,9%), E – 10/19 (52,6%).

Таким образом, наиболее часто используемыми для составления стартовой комбинации 5- и 4-компонентных схем в 1-й и 2-й группах были всего три препарата (Z, PAS, Pto) у 33/39 (84,6%) человек: в 1-й группе – у 16/20 (80,0%) пациентов, во 2-й группе – у 17/19 (89,5%).

Купирование симптомов интоксикации в большинстве случаев наблюдалось через 3 мес. лечения: в 1-й группе – у 8/13 (61,5%), во 2-й группе – у 6/10 (60,0%) человек; реже – через 4–5 мес.: в 1-й группе – у 5/13 (38,5%), во 2-й группе – у 4/10 (40,0%) человек. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Нормализация гемограммы у большей части пациентов отмечена через 1–2 мес.: в 1-й группе – у 10/11 (90,9%) человек, во 2-й группе – у 8/9 (88,9%). В единичных случаях изменения в гемограмме сохранялись до 3 мес.: в 1-й группе – у 1/11 (9,1%), во 2-й группе – у 1/9 (1,1%) человек. Статистически значимых различий между группами нет ($p > 0,05$).

Рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии не менялась: у 14/20 (70,0%) человек – в 1-й группе, у 13/19 (68,4%) – во 2-й группе. Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание и уменьшение в размерах очагов в легких или их уплотнение, нарастание кальцинации во ВГЛУ) отмечена у 6/20 (30,0%) пациентов в 1-й группе и у 6/19 (31,6%) – во 2-й группе. Положительная рентгенологическая динамика получена через 3 мес. химиотерапии у 5/6 (83,3%) пациентов 1-й группы и у 5/6 (83,3%) – 2-й группы, у остальных – позднее.

В связи с малым объемом патологических изменений и превалированием процессов с наличием кальцинации во ВГЛУ в большинстве случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной, что не позволило использовать данные КТ-исследования как критерий эффективности химиотерапии.

Положительную клинико-лабораторную динамику использовали для определения срока завершения интенсивной фазы химиотерапии, продолжительность которой составила в 1-й группе $3,5 \pm 0,5$ мес., во 2-й группе – $3,1 \pm 0,6$ мес., $p > 0,05$.

В фазе продолжения химиотерапии у пациентов 1-й группы использовали 4 ПТП, 2-й группы – 3 ПТП.

Вопрос о завершении основного курса химиотерапии решался индивидуально. Общий срок

лечения колебался от 6 до 12 мес., в среднем составил $10,5 \pm 0,5$ мес. в 1-й группе, $10,0 \pm 0,6$ мес. – во 2-й группе ($p > 0,05$), и был ориентирован на конкретного пациента. Принимали во внимание клинические и лабораторные характеристики процесса, частоту интеркуррентных заболеваний в период стационарного лечения и переносимость ПТП. Учитывали социальный статус семьи, эпидемические характеристики очага туберкулезной инфекции: тип контакта, тяжесть туберкулезного процесса у предполагаемого источника инфекции, продолжительность проживания ребенка в очаге инфекции до выявления у него заболевания.

Данные о продолжительности основного курса химиотерапии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, более короткие сроки химиотерапии применялись статистически значимо реже у пациентов обеих групп.

У 23/39 пациентов с наличием интоксикационного синдрома основной курс химиотерапии составил: 12 мес. – у 17/23 (74,0%) пациентов, 6-9 мес. – у 6/23 (26,0%). Продолжительность химиотерапии у 16/39 пациентов без признаков интоксикации составляла 6-9 мес. у 11/16 (68,8%), 12 мес. – у 5/16 (31,2%).

Переносимость ПТП была удовлетворительной у 13/20 ($65,0 \pm 10,9\%$) пациентов 1-й группы и у 12/19 ($63,2 \pm 11,4\%$) – 2-й группы, $p > 0,05$. Нежелательные реакции (НР) на ПТП отмечены у 7/20 ($35,0 \pm 10,9\%$) пациентов 1-й группы и у 7/19 ($36,8 \pm 11,4\%$) – 2-й группы. Потребовалась временная отмена химиотерапии (от 7 до 14 дней) у 6/7 пациентов 1-й группы и у 5/7 – 2-й группы. По типу НР различий между группами не наблюдалось: аллергические реакции наблюдались у 3 пациентов в каждой группе, токсические реакции – у 4 пациентов в каждой группе.

Отдаленные результаты химиотерапии оценивали через 1 и 2 года после окончания основного курса лечения. Ни в одном случае по данным контрольной КТ ОГК не был зафиксирован рецидив заболевания. Стабильная рентгенологическая картина через 1 и 2 года наблюдалась у 36/39 (92,3%) пациентов. Динамические изменения отмечены у 3/39 (7,7%) пациентов, из них у 1 – через 1 год, еще у 1 – через 2 года и еще у 1 пациентки наблюдалась динамика через 1 и через 2 года. У этих 3 пациентов рентгенологическая динамика была идентичной: уменьшение размеров и уплотнение очагов в легких, нарастание кальцинации во ВГЛУ.

В качестве дополнительного критерия эффективности химиотерапии проанализированы в динамике результаты кожных иммунологических тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР).

Между временными промежутками «до лечения – через 1 год после окончания основного курса химиотерапии» в обеих группах зафиксировано статистически значимое уменьшение среднего размера инфильтрата как на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (табл. 2), так и на пробу с АТР (табл. 3).

Заключение

У детей с ограниченным туберкулезом в легких или ВГЛУ из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ использовали два режима химиотерапии: 1-я группа (20 детей) – 5 ПТП в интенсивную фазу / 4 ПТП в фазу продолжения; 2-я группа (19 детей) – 4 ПТП в интенсивную фазу / 3 ПТП в фазу продолжения. Во 2-й группе не использовали фторхинолоны и циклосерин в отличие от 1-й группы. В обеих группах эффективность химиотерапии не имела статистически значимых различий по результатам ближайших и отдаленных наблюдений.

Таблица 1. Продолжительность основного курса химиотерапии у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Duration of the main course of chemotherapy in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Продолжительность основного курса химиотерапии			Р (между сроками лечения в группе)
	6 мес. абс. (M ± m%)	9 мес. абс. (M ± m%)	12 мес. абс. (M ± m%)	
1-я группа 20 (100%) чел.	2 (10,0 ± 6,9)	5 (25,0 ± 9,9)	13 (65,0 ± 10,9)	$P_{12-9} = 0,015$ $P_{12-6} = 0,001$
p_{1-2} между группами	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
2-я группа 19 (100%) чел.	4 (21,0 ± 9,6)	4 (21,0 ± 9,6)	11 (58,0 ± 11,6)	$P_{12-9} = 0,03$ $P_{12-6} = 0,03$
Итого: 39 (100%) чел.	6 (15,4 ± 5,8)	9 (23,1 ± 6,7)	24 (61,5 ± 7,8)	

Таблица 2. Динамика туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2. Changes in tuberculin sensitivity with Mantoux test with 2TU PPD-L in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (в мм)			
	до лечения	окончание лечения	через 1 год	через 2 года
1-я группа 20 (100%) чел.	$13,2 \pm 0,8$	$13,6 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,8$	$11,2 \pm 0,6$
2-я группа 19 (100%) чел.	$14,7 \pm 1,1$	$12,0 \pm 1,5$	$10,3 \pm 0,8$	$11,5 \pm 1,2$

Таблица 3. Динамика кожных реакций на пробу с АТР у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 3. Changes in the reactions to skin test with TRA in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Размер инфильтрата на пробу с АТР (в мм)			
	до лечения	окончание лечения	через 1 год	через 2 года
1-я группа 20 (100%) чел.	13,3 ± 1,0	15,2 ± 1,9	10,8 ± 0,7	8,5 ± 0,9
2-я группа 19 (100%) чел.	15,3 ± 1,1	12,9 ± 1,1	11,6 ± 1,3	12,4 ± 1,3

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в среднем составила 3 мес., а общая продолжительность основного курса – в среднем 10 мес.

Клинико-лабораторные критерии (купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови) являлись определяющими для принятия решения об окончании интенсивной фазы химиотерапии.

Рентгенологический метод (КТ ОГК) при ограниченных процессах с признаками кальцинации не позволил оценить эффективность химиотерапии, так как не зафиксировал динамики на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов.

В отдаленные периоды наблюдения (через 1 и 2 года после окончания основного курса химиотерапии) стабильная рентгенологическая картина свидетельствовала об отсутствии рецидива, что явилось основным критерием эффективности проведенного лечения.

Эффективность использованных режимов химиотерапии подтверждена результатами иммунологических проб (проба Манту и проба с АТР): отмечено

статистически значимое снижение кожной чувствительности на оба теста через 1 год после окончания химиотерапии.

Таким образом, доказана эффективность ориентированных на пациента режимов химиотерапии, используемых при лечении ограниченных туберкулезных процессов, в том числе с признаками начинающейся кальцинации у детей из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ. Данные режимы могут быть использованы в качестве альтернативы стандартным режимам в тех случаях, когда количество ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, ограничено. Такие режимы могут применяться и в случаях информированного отказа родителей/законных представителей от назначения ребенку лекарственных средств, имеющих возрастные ограничения. Основным критерием, подтверждающим эффективность химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей, можно считать отсутствие рецидива заболевания через 1 и 2 года после окончания основного курса лечения, подтвержденное данными КТ ОГК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявленных методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 31-32.

2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонализированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29.

3. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Виечелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.

4. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.

5. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 37 с.

6. Токтогонова А. А., Кызалакова Ж. Дж., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни

REFERENCES

1. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Clinical and X-ray characteristics of minor focal changes in the lungs detected by computed tomography in children from tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 31-32. (In Russ.)

2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. Personalized approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-29. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29.

3. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.

4. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)

5. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014, 37 p. (In Russ.)

6. Toktogonova A.A., Kyzalakova Zh.Dzh., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Experience of short-course treatment in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 36-41. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41.

- легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 36-41. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41.
7. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации РОФ. – М.: Реал Тайм, 2017. – 56 с.
8. Хоменко А. Г. Лечение туберкулеза // В кн.: Туберкулез, 2-ое изд. Руководство для врачей / Под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 316-366.
9. GlobalTBReport 2014/WHO/HTM/TB/2014.08.
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update [Electronic Resource], WHO, 2016. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/ (дата обращения: 10.07.2018)
7. *Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii ROF.* [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations by the Russian Phthisiologists' Society]. Moscow, Real Time Publ., 2017, 56 p.
8. Khomenko A.G. *Lecheniye tuberkuleza. V kn.: Tuberkulez, 2-oe izd. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Treatment of tuberculosis. In: Tuberculosis. 2nd Edition. Doctors' Manual]. Edited by A.G. Khomenko, Moscow, Meditsina Publ., 1996, pp. 316-366.
9. GlobalTBReport 2014/WHO/HTM/TB/2014.08.
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update [Electronic Resource], WHO, 2016. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/ (Accessed as of: 10.07.2018)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Хохлова Юлия Юрьевна

врач младшего детского отделения.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-27.

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Yulia Yu. Khokhlova

Doctor of Junior Children Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Поступила 16.07.2018

Submitted as of 16.07.2018



СТАНДАРТИЗАЦИЯ СПИРОМЕТРИИ: КАК УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТ

М. И. ЧУШКИН^{1,2}, Л. А. ПОПОВА¹, О. Н. ОТС³, П. В. СТРУЧКОВ^{4,5}

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва, РФ

²Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва, РФ

³НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, РФ

⁴ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», г. Москва, РФ

⁵ФГБУЗ «КБ № 85 ФМБА России», г. Москва, РФ

Большинство ошибок при выполнении спирометрии приводит к снижению результатов исследования.

Цель: сравнение результатов спирометрии, получаемых при использовании критериев стандартизации Американского торакального общества / Европейского респираторного общества и при визуальном контроле качества.

Материалы и методы. Спирометрия выполнена дважды у 62 пациентов с разным контролем ее качества. Статистический анализ проведен с помощью метода Блэнда – Альтмана.

Результаты. Значения показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) при использовании критериев стандартизации были больше, чем при визуальном контроле. Средняя разница по ФЖЕЛ составила $0,40 \pm 0,28$ л, по ОФВ₁ – $0,07 \pm 0,21$ л.

Заключение. Использование критериев стандартизации при спирометрии может значительно повысить качество исследования и избежать ошибок.

Ключевые слова: спирометрия, критерии качества спирометрии, метод Блэнда – Альтмана

Для цитирования: Чушкин М. И., Попова Л. А., ОТС О. Н., Стручков П. В. Стандартизация спирометрии: как улучшить результат // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 26-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-26-32

STANDARDIZATION OF SPIROMETRY: HOW TO IMPROVE THE RESULT

M. I. CHUSHKIN^{1,2}, L. A. POPOVA¹, O. N. OTS³, P. V. STRUCHKOV^{4,5}

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Multifield Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russia

³Phthisiopulmonology Research Institute by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵Clinical Hospital no. 85 by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The majority of errors committed during spirometry results in the lower values of test results.

The objective: to compare spirometry results obtained when using standard criteria of American Thoracic Society / European Respiratory Society and visual quality control.

Subjects and methods. Spirometry was performed twice in 62 patients using different quality control methods. Bland – Altman method was used for statistic analysis.

Results. The values of forced volume vital capacity (FVL) and forced expiratory volume during the 1st second (FEV₁) were higher when using standard criteria compared to visual quality control. The mean difference in FVL made 0.40 ± 0.28 L and in FEV₁ – 0.07 ± 0.21 L.

Conclusion. Using the standard criteria during spirometry can significantly improve the quality of the test and prevent errors.

Key words: spirometry, spirometry quality criteria, Bland – Altman method

For citations: Chushkin M.I., Popova L.A., Ots O.N., Struchkov P.V. Standardization of spirometry: how to improve the result. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 26-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-26-32

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из глобальных проблем. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (> 20% в Чили). По результатам исследования BOLD показано, что распространенность ХОБЛ II стадии и выше среди лиц старше 40 лет составляет $10,1 \pm 4,8\%$, в том числе среди мужчин – $11,8 \pm 7,9\%$, среди женщин – $8,5 \pm 5,8\%$. По данным эпидемиологического исследования, посвященного ХОБЛ в Самарской области

(жители 30 лет и старше), ее распространенность в общей выборке составила 14,5% (18,7% – среди мужчин, 11,2% – среди женщин) [2].

Спирометрия является основным методом диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ и других хронических заболеваний легких [2, 3, 9]. Кроме того, показано, что объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) является не только показателем функции легких, но и прогностическим показателем общей и сердечно-сосудистой летальности [5, 6, 16-18].

Качество выполнения спирометрии является очень важным условием для правильной интерпретации. В 2005 г. Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество (ATS/ERS, 2005) опубликовали стандарты проведения спирометрии. Соблюдение этих рекомендаций должно обеспечивать выполнение спирометрии с хорошим качеством [13-15, 17]. Однако на практике при спирометрии нередко ограничиваются визуальным контролем (ВК) качества, что может отражаться на истинности получаемых результатов.

Цель исследования: сравнение результатов спирометрии, полученных с применением критериев стандартизации (КС), которые включали ВК и числовые характеристики маневра, и полученных только при ВК.

В настоящее время в мировой практике для сравнения результатов измерений, выполненных двумя способами, используют метод Блэнда – Альтмана [3-5]. Впервые метод предложен в 1986 г., и за прошедшие годы статья была цитирована более 30 000 раз [9, 10]. В отечественной литературе этот метод сравнения освещен мало, поэтому приводим его описание.

Материалы работы представлены на Международном конгрессе Европейского респираторного общества, который проходил 9-12 сентября 2017 г. в Милане [8].

Материал и методы

Обследовано 62 пациента (44 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 21 года до 76 лет ($51,5 \pm 13,6$ года) с различными хроническими заболеваниями легких. Критерии исключения: кровохарканье, обострение заболеваний сердечно-сосудистой системы или тяжелая легочно-сердечная недостаточность, недавние (менее 1 мес. назад) травмы и операции на органах грудной клетки и брюшной полости, глазах, бронхоскопия менее 7 дней назад, заболевания челюстно-лицевого аппарата, отсутствие удовлетворительного когнитивного контакта с пациентом.

В качестве функциональных показателей оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, пиковую скорость форсированного выдоха (ПСВ), максимальные объемные скорости форсированного выдоха на уровне 75, 50 и 25% ФЖЕЛ (МОС75, МОС50, МОС25), среднюю скорость форсированного выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75). Для сравнения двух подходов к оценке качества исследования 62 пациентам выполнили спирометрию дважды в случайном порядке на аппарате «Master Screen Lab» фирмы Erich Jaeger (Германия) с использованием КС и на аппарате «Pneumoscope» фирмы Erich Jaeger (Германия) с ВК качества выполнения исследования. Второе исследование проводили не ранее чем через 30 мин.

При использовании КС [3, 8, 9, 13, 15] выполняли минимум три попытки (при необходимости до 8 маневров) форсированного выдоха, которые были свободны от артефактов (кашель, раннее завершение выдоха, медленное начало, недостаточное усилие). Количественные КС: объем обратной экстраполяции (объем форсированного выдоха до нулевой точки, от которой начинается измерение всех временных параметров спирометрии, рассчитывается компьютером) в приемлемых попытках был менее 5%, или 150 мл от ФЖЕЛ; длительность форсированного выдоха составляла более 6 с; разница между двумя наибольшими значениями в каждом исследовании для ОФВ₁ и для ФЖЕЛ составляла не более 150 мл. Из полученных результатов выбирали наибольшие значения ФЖЕЛ и ОФВ₁, скоростные показатели – из маневра с наибольшей суммой значений ФЖЕЛ и ОФВ₁. При исследовании с ВК качества выполняли минимум три попытки, свободные от артефактов. Показатели выбирали с использованием огибающей кривой (в результате попыток получают несколько кривых объем – поток, затем компьютер определяет огибающую кривую как результирующую кривую, из которой выводятся значения измерений). Для описания повторяемости результатов спирометрии с КС сравнивали два наибольших значения ФЖЕЛ и ОФВ₁. Другие показатели оценивали из двух маневров с наибольшей суммой ФЖЕЛ и ОФВ₁.

Для анализа и оценки данных использовали методы описательной статистики. Достоверность различий пар измерений определяли с использованием парного t-теста. Корреляцию пар измерений определяли с помощью коэффициента Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки согласованности результатов пар измерений, выполненных с различной оценкой качества, использовали метод Блэнда – Альтмана. Согласно данному методу, для каждой пары измерений вычисляют их разность, затем – среднюю величину и стандартное отклонение разности парных измерений. Средняя разность характеризует систематическое расхождение (ошибку), а стандартное отклонение – степень разброса результатов. Соответственно методу Блэнда – Альтмана, интервал согласованности, т. е. 95% всех результатов (разница между двумя парами измерений), лежит в пределах двух стандартных отклонений от средней разности. По результатам сравнения строят график, где по оси X откладывают среднюю величину параметра [(метод1 + метод2)/2], а по оси Y – разность величин (метод1 - метод2). Другими словами, разность пары измерений против средней величины этих же двух измерений или ошибка измерений против истинного значения (поскольку мы не знаем истинного значения, по условиям метода за истинное значение принимают среднюю величину). Иногда разница измерений может быть представлена в процентном выражении: [(метод1 - метод2)/средняя величина] × 100%. Согласованность результа-

тов, полученных двумя методами контроля (т. е. воспроизводимость, когда первоначальный результат сравнивают с повторным результатом при изменении условий), сравнивали с показателями повторяемости (когда первоначальный результат сравнивают с повторным результатом в тех же самых условиях), полученными с помощью метода Блэнда – Альтмана. Если теоретически метод имеет плохую повторяемость, т. е. если есть значительная вариабельность повторных измерений, то согласованность результатов (воспроизводимость), полученных двумя разными методами, тоже неудовлетворительная [1, 3, 4, 14].

Интервал согласованности должен быть определен заранее, поскольку метод Блэнда – Альтмана только оценивает интервал согласованности и не указывает, насколько интервал согласованности является приемлемым в данном сравнении [10].

В работе использовали ранее описанный интервал согласованности, который для ОФВ₁ составил 350 мл, а для ФЖЕЛ – 500 мл [13, 17].

Результаты исследования

Как следует из табл. 1, средние величины ФЖЕЛ, полученные при разных критериях контроля исследования, составили $3,72 \pm 1,24$ и $3,32 \pm 1,15$ л, с разницей между ними $0,40 \pm 0,28$ л. Показатель ФЖЕЛ, полученный с использованием КС, в среднем больше на 400 мл (11,7%), чем показатель ФЖЕЛ, полученный при спирометрии с ВК качества. Как видно из рис. 1 и 2, несмотря на то что коэффициент корреляции между двумя значениями был очень высоким ($r = 0,98$; табл. 1), величина ФЖЕЛ при соблюдении КС может быть больше на 950 мл (26,2%) или меньше на 150 мл (2,9%), чем величина ФЖЕЛ при ВК качества. Разница статистически значима ($p < 0,001$). Таким образом, интервал согласованности очень большой, что показывает очень большую разницу в определении ФЖЕЛ при различном контроле качества выполнения форсированного выдоха.

Только в четырех случаях показатель ФЖЕЛ, полученный с применением ВК, был больше, чем

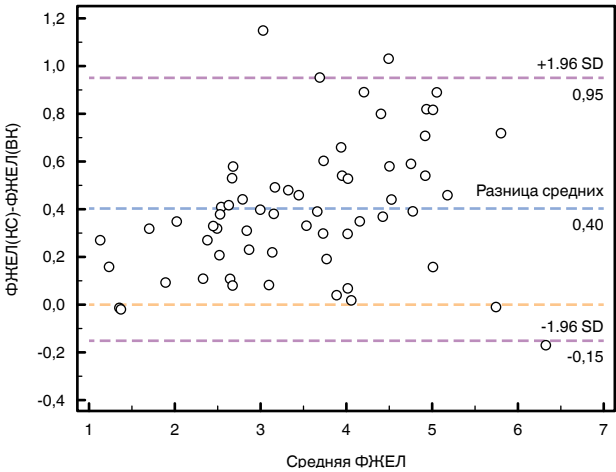


Рис. 1. Сравнение величин ФЖЕЛ, полученных с использованием КС и ВК, методом Блэнда – Альтмана в абсолютном значении

Fig. 1. Comparison of FVL values obtained using standard criteria and visual quality control, Bland – Altman method in absolute values

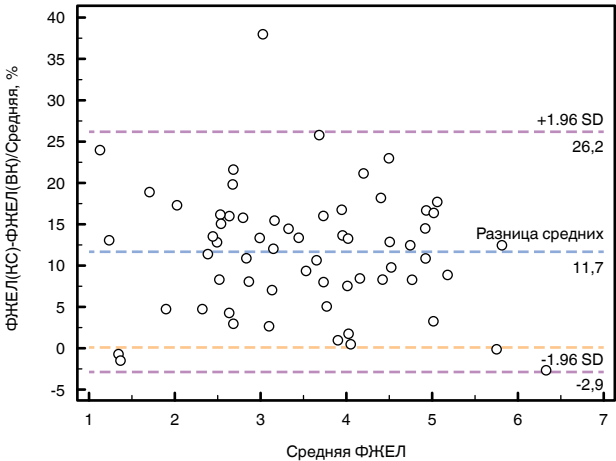


Рис. 2. Сравнение величин ФЖЕЛ, полученных с использованием КС и ВК, методом Блэнда – Альтмана в процентном выражении

Fig. 2. Comparison of FVL values obtained using standard criteria and visual quality control, Bland – Altman method in per cent

Таблица 1. Сравнение показателей спирометрии, полученных с использованием КС и ВК (n = 62)

Table 1. Comparison of spirometry rates obtained using standard criteria and visual quality control (n = 62)

Показатели и их размерность	Использование КС (М ± σ)	Использование ВК (М ± σ)	Разница (М ± σ)	Корреляция	Интервал согласованности
ФЖЕЛ, л	3,72 ± 1,24	3,32 ± 1,15	0,40 ± 0,28**	0,98**	950 мл/26,2%
ОФВ ₁ , л	2,38 ± 1,08	2,31 ± 1,06	0,07 ± 0,21*	0,98**	490 мл/22,2%
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	62,4 ± 15,1	67,9 ± 14,7	-5,5 ± 5,0**	0,94**	
ПСВ, л/с	5,68 ± 2,60	5,58 ± 2,50	0,09 ± 1,16	0,90**	
МОС75, л/с	3,92 ± 2,46	3,72 ± 2,35	0,19 ± 0,80	0,95**	
МОС50, л/с	1,99 ± 1,49	2,22 ± 1,38	-0,23 ± 0,50**	0,94**	
МОС25, л/с	0,68 ± 0,63	1,24 ± 0,71	-0,56 ± 0,38**	0,84**	
СОС25-75, л/с	1,57 ± 1,22	2,04 ± 1,21	-0,47 ± 0,44**	0,93**	

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (парный t-тест)

показатель ФЖЕЛ, полученный при использовании КС (во всех случаях разница оказалась меньше 500 мл). В то же время в 58 случаях «стандартизованная» ФЖЕЛ превышала ФЖЕЛ, полученную при ВК качества (в 16 случаях разница превышала 500 мл, или 25,8%).

Скоростные показатели МОС50, МОС25 и СОС25-75, косвенно характеризующие бронхиальную проходимость, при спирометрии с ВК достоверно выше, чем при спирометрии с КС. Этот факт можно объяснить их расчетом по кривой поток – объем форсированного выдоха с меньшими значениями ФЖЕЛ в этой группе и, соответственно, более близким расположением к пиковому значению форсированного выдоха.

Можно предположить, что значительная разница в величине ФЖЕЛ, полученная при использовании КС и ВК, может быть обусловлена вариабельностью показателя. Но, как видно из табл. 2 и рис. 3, повторяемость спирометрических показателей очень высокая (в пределах теста значения не отличаются более чем на 150 мл; разница между наибольшими значениями ФЖЕЛ составила лишь $0,06 \pm 0,04$ л).

Средние величины ОФВ₁ (табл. 1), полученные при разных критериях контроля качества, составили $2,38 \pm 1,08$ л и $2,31 \pm 1,06$ л с разницей между измерениями $0,07 \pm 0,21$ л, т. е. показатель ОФВ₁ (рис. 4), полученный с использованием КС, в среднем больше на 70 мл, чем показатель ОФВ₁, полученный при спирометрии с ВК качества.

Показатель ОФВ₁ при использовании КС может быть больше на 490 мл (22,2%) или меньше на 350 мл (16,9%), чем при использовании ВК (рис. 5).

Только в 6 (9,7%) случаях из 62 разница превышала 350 мл. Коэффициент корреляции между двумя значениями ОФВ₁ был очень высокий ($r = 0,98$).

Но, как видно из табл. 2 и рис. 6, повторяемость ОФВ₁ тоже очень высокая (в пределах теста наибольшие значения не отличаются более чем на 150 мл; разница между наибольшими значениями ОФВ₁ составила лишь $0,05 \pm 0,04$ л).

Таким образом, форсированный выдох с использованием количественных критериев каче-

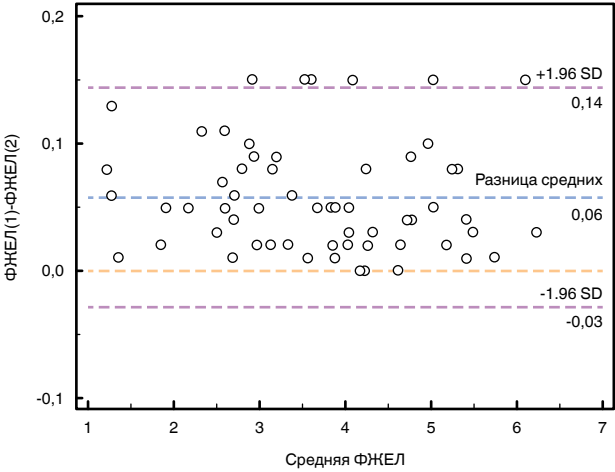


Рис. 3. Оценка повторяемости ФЖЕЛ с помощью метода Блэнда – Альтмана

Fig. 3. Assessment of FVL repeatability of using Bland – Altman method

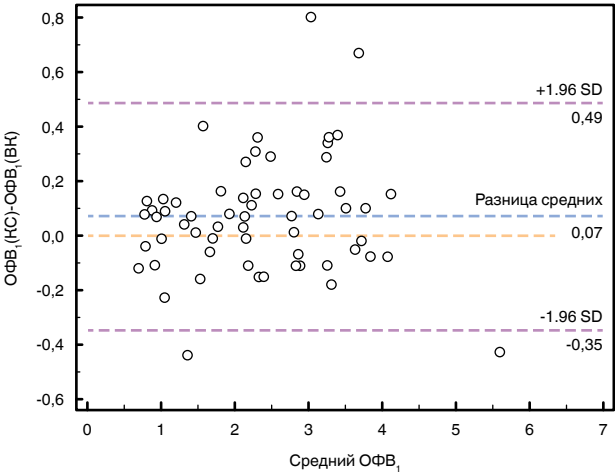


Рис. 4. Сравнение величин ОФВ₁, полученных с использованием КС и ВК, методом Блэнда – Альтмана в абсолютном значении

Fig. 4. Comparison of FEV1 values obtained using standard criteria and visual quality control, Bland – Altman method in absolute values

Таблица 2. Повторяемость показателей спирометрии при использовании КС (n = 62)

Table 2. Repeatability of spirometry rates when standard criteria (n = 62)

Показатель	Наибольший результат (М ± σ)	Второй по величине результат (М ± σ)	Разница (М ± σ)	Корреляция
ФЖЕЛ, л	3,71 ± 1,25	3,66 ± 1,25	0,06 ± 0,04**	0,99**
ОФВ ₁ , л	2,39 ± 1,07	2,34 ± 1,06	0,05 ± 0,04**	0,99**
ПОС, л/с	5,69 ± 2,62	5,46 ± 2,52	0,23 ± 0,88*	0,94**
МОС75, л/с	3,94 ± 2,44	3,85 ± 2,40	0,09 ± 0,69	0,96**
МОС50, л/с	2,02 ± 1,49	2,01 ± 1,50	0,01 ± 0,33	0,98**
МОС25, л/с	0,68 ± 0,64	0,65 ± 0,58	0,04 ± 0,12	0,98**
МОС25-75, л/с	1,58 ± 1,24	1,54 ± 1,20	0,04 ± 0,18	0,99**

Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01

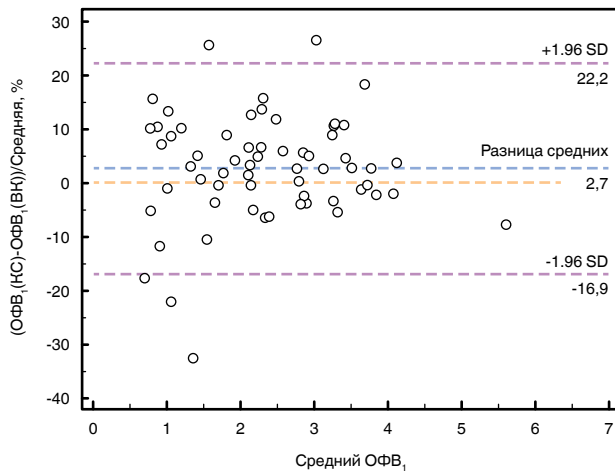


Рис. 5. Сравнение величин $ОФВ_1$, полученных с использованием КС и ВК, методом Блэнда – Альтмана в процентном выражении

Fig. 5. Comparison of FEV_1 values obtained using standard criteria and visual quality control, Bland – Altman method in per cent

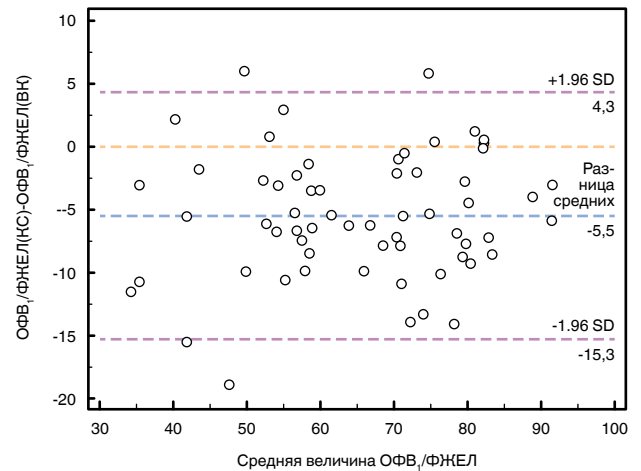


Рис. 7. Сравнение величин $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, полученных с использованием КС и ВК, методом Блэнда – Альтмана

Fig. 7. Comparison of FEV_1/FVC values obtained using standard criteria and visual quality control, Bland – Altman method

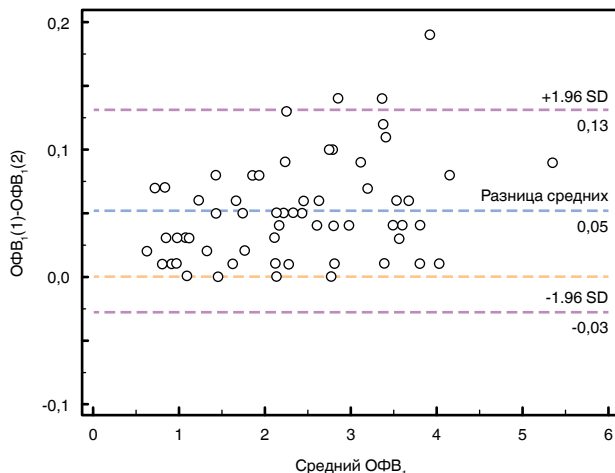


Рис. 6. Оценка повторяемости $ОФВ_1$ с помощью метода Блэнда – Альтмана

Fig. 6. Assessment of FEV_1 repeatability using Bland – Altman method

ства (ATS/ERS, 2005) позволяет получить более высокую величину показателя $ОФВ_1$, но средняя разница между значениями остается в пределах приемлемых значений и интервал согласованности довольно небольшой.

Средние величины $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (табл. 1), полученные при разных критериях контроля качества, составили $62,4 \pm 15,1$ и $67,9 \pm 14,7\%$, с разницей между измерениями $5,5 \pm 5,0\%$, т. е. показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (рис. 7), полученный с использованием КС, в среднем меньше на 5,5% пункта, чем показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, полученный при спирометрии с ВК качества. Таким образом, только ВК выполнения спирометрии (без учета количественных КС) может привести к гиподиагностике обструктивных изменений.

Необходимо отметить, что спирометрию, полностью соответствующую критериям качества (ATS/ERS, 2005), даже в специализированных лабораториях выполняют в 90% случаев, а в учреждениях общего профиля – лишь в 40-60% случаев [12]. Наиболее частыми ошибками при выполнении спирометрии являются недостаточное время форсированного выдоха и слишком большой объем в последнюю секунду форсированного выдоха. Поэтому тщательный числовой контроль завершения маневра может улучшить правильность выполнения спирометрии [7, 11].

Вместе с тем мы согласны с другими авторами, что числовые критерии не могут заменить ВК выполнения спирометрии, поэтому ВК также обязателен [16].

Часто необходимо сравнить результаты измерений, полученные разными методами. Использование при этом коэффициента корреляции и регрессионного анализа для оценки согласованности неправильно.

Корреляция измеряет взаимосвязь показателей, но не их согласованность. Кроме того, корреляция показателей, как правило, очень высокая, поскольку проверяют взаимосвязь измерений одной и той же величины. В этом случае было бы странно как раз отсутствие значимой корреляции, свидетельствующее о том, что результаты как минимум одного из методов не соответствуют истинным значениям измеряемого признака.

Регрессионный анализ неприемлем уже потому, что его результаты зависят от того, какую переменную считать независимой, а какую зависимой. Коэффициент детерминации определяет пропорцию общей вариативности, или насколько величина независимой переменной определяет величину зависимой переменной. Следует подчеркнуть и отличие задачи сравнения двух методов измерения от задачи калибровки, в которой приближенные измерения

сравнивают с некоторым эталоном. Здесь регрессионный анализ может быть применен, поскольку эталон – это известная величина и, очевидно, является независимой переменной [1, 4, 5, 10].

Заключение

Оценка результатов спирометрии с помощью метода Блэнда – Альтмана показала, что исполь-

зование КС выполнения спирометрии (ATS/ERS, 2005) помогает получить значительно более высокие результаты, особенно для ФЖЕЛ. Улучшение результата для показателя ОФВ₁ в среднем составляет 70 мл, а для ФЖЕЛ – в среднем 400 мл. Интерпретация спирографического исследования с ложно низкими значениями ФЖЕЛ может привести к гипердиагностике рестриктивных изменений и гиподиагностике обструктивной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1999. – 459 с.
2. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н. Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.
3. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
4. Bland J. M., Altman D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet*. – 1986. – Vol. 1, № 8476. – P. 307-310.
5. Bland M. Comparing two methods of measurement. An Introduction to Medical Statistics, Oxford Medical Publications, 2000; pp. 272-275.
6. Calabro E., Randi G., La Vecchia C., Sverzellati N., Marchiano A., Villani M., Zompatori M., Cassandro R., Harari S., Pastorino U. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 146-151.
7. Czajkowska-Malinowska M., Tomalak W., Radliński J. Quality of spirometry in the elderly // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2013. – Vol. 81, № 6. – P. 511-517.
8. Chushkin M., Popova L., Ots O., Nenasheva O., Struchkov P. Comparison between results of spirometry performed with the ATS/ERS quantitative criteria and simple visual inspection criteria // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, Suppl. 61. – OA3440.
9. García-Río F., Calle M., Burgos F., Casan P., Del Campo F., Galdiz J. B., Giner J., González-Mangado N., Ortega F., Puente Maestu L. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry // *Arch. Bronconeumol.* – 2013. – Vol. 49, № 9. – P. 388-401.
10. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis // *Biochemia*. – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 141-151.
11. Giner J., Plaza V., Rigau J., Solà J., Bolibar I., Sanchis J. Spirometric standards and patient characteristics: an exploratory study of factors affecting fulfillment in routine clinical practice // *Respir. Care*. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 1832-1837.
12. Licskai C. J., Sands T. W., Paolatto L., Nicoletti I., Ferrone M. Spirometry in primary care: an analysis of spirometry test quality in a regional primary care asthma program // *Can. Respir. J.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 249-254.
13. Liistro G., Vanwelde C., Vincken W., Vandevoorde J., Verleden G., Buffels J. COPD Advisory Board. Technical and functional assessment of 10 office spirometers: A multicenter comparative study // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 657-665.
14. Miller M. R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O. F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. General consideration for lung function testing // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 153-161.
15. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O. F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 319-338.

REFERENCES

1. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Medical biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999, 459 p.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Mescheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 15-54. (In Russ.)
3. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal clinical recommendations of the Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*, 2014, no. 6, pp. 11-23. (In Russ.)
4. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986, vol. 1, no. 8476, pp. 307-310.
5. Bland M. Comparing two methods of measurement. An Introduction to Medical Statistics, Oxford Medical Publications, 2000; pp. 272-275.
6. Calabro E., Randi G., La Vecchia C., Sverzellati N., Marchiano A., Villani M., Zompatori M., Cassandro R., Harari S., Pastorino U. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, no. 1, pp. 146-151.
7. Czajkowska-Malinowska M., Tomalak W., Radliński J. Quality of spirometry in the elderly. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2013, vol. 81, no. 6, pp. 511-517.
8. Chushkin M., Popova L., Ots O., Nenasheva O., Struchkov P. Comparison between results of spirometry performed with the ATS/ERS quantitative criteria and simple visual inspection criteria. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, suppl. 61. – OA3440.
9. García-Río F., Calle M., Burgos F., Casan P., Del Campo F., Galdiz J.B., Giner J., González-Mangado N., Ortega F., Puente Maestu L. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. *Arch. Bronconeumol.*, 2013, vol. 49, no. 9, pp. 388-401.
10. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 141-151.
11. Giner J., Plaza V., Rigau J., Solà J., Bolibar I., Sanchis J. Spirometric standards and patient characteristics: an exploratory study of factors affecting fulfillment in routine clinical practice. *Respir. Care*, 2014, vol. 59, no. 12, pp. 1832-1837.
12. Licskai C.J., Sands T.W., Paolatto L., Nicoletti I., Ferrone M. Spirometry in primary care: an analysis of spirometry test quality in a regional primary care asthma program. *Can. Respir. J.*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 249-254.
13. Liistro G., Vanwelde C., Vincken W., Vandevoorde J., Verleden G., Buffels J. COPD Advisory Board. Technical and functional assessment of 10 office spirometers: A multicenter comparative study. *Chest*, 2006, vol. 130, pp. 657-665.
14. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. General consideration for lung function testing. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 1, pp. 153-161.
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 2, pp. 319-338.

16. Muller-Brandes C., Krämer U., Gappa M., Seitner-Sorge G., Hüls A., von Berg A., Hoffmann B., Schuster A., Illi S., Wisbauer M., Berdel D. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1347-1356.
17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R. O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Miller M. R., Navajas D., Pedersen O. F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968.
18. Young R. P., Hopkins R., Eaton T. E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 616-622.
16. Muller-Brandes C., Krämer U., Gappa M., Seitner-Sorge G., Hüls A., von Berg A., Hoffmann B., Schuster A., Illi S., Wisbauer M., Berdel D. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, pp. 1347-1356.
17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 948-968.
18. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 30, no. 4, pp. 616-622.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-48.

Чушкин Михаил Иванович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
клинико-диагностического отдела.
E-mail: mchushkin@yandex.ru

Попова Лидия Анатольевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
клинико-диагностического отдела.
E-mail: fdcniit@yandex.ru

Отс Олег Николаевич

ПМГМУ им. И. М. Сеченова,
доктор медицинских наук,
кафедра фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии.
127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: ole-otson@rambler.ru

Стручков Петр Владимирович

ФГБУЗ «КБ № 85 ФМБА России»,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением функциональной диагностики.
115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 16.
Тел.: 8 (499) 324-45-83.
E-mail: struchkov57@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-48.

Mikhail I. Chushkin

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Clinical Diagnostic Department.
Email: mchushkin@yandex.ru

Lidiya A. Popova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Clinical Diagnostic Department.
Email: fdcniit@yandex.ru

Oleg N. Ots

First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127994
Phone: +7 (495) 681-84-22.
Email: ole-otson@rambler.ru

Petr V. Struchkov

Clinical Hospital no. 85 by the Russian Federal Medical
Biological Agency, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Functional Diagnostic Department.
16, Moskvorechye St., Moscow, 115409
Phone: +7 (499) 324-45-83.
Email: struchkov57@mail.ru

Поступила 24.05.2018

Submitted as of 24.05.2018



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЭРОСТАЗА В ЛЕГОЧНОЙ ХИРУРГИИ

А. С. ШАПОВАЛОВ², А. А. ПОЛЕЖАЕВ¹, С. А. БЕЛОВ²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток, РФ

²ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

Цель исследования: оптимизация способов аэростаза при резекционных операциях на легких.

Материалы и методы. Проведено сравнение эффективности методов комбинированного аэростаза по результатам хирургического лечения 227 больных торакального профиля (у 97,4% – туберкулез легких) в возрасте от 18 до 65 лет.

Результаты. Аппаратный шов является надежным методом герметизации линии резекции легкого, позволяя получить аэрозаст в 1-е сут после операции у 63,6% (95%-ный ДИ 50,4-75,1%) пациентов, при этом 38,2% из них имели сопутствующую эмфизему.

При наличии кровотечения из линии аппаратной резекции легкого целесообразно ее укрепление ручным швом с последующей обработкой латексным тканевым клеем (частота достижения аэростаза (1-е сут) повышается с 40,7 до 90,9%; $\chi^2 = 30,6$; $p_{2-4} < 0,01$).

При резекционных операциях на легких применение латексного тканевого клея для дополнительной герметизации механического шва при положительной водяной пробе позволило добиться аэростаза в 1-е сут у 95,2% пациентов при высокой частоте (31,7%) сопутствовавшей основному процессу эмфиземы легких.

Ключевые слова: недостаточность аэростаза, сшивающие аппараты, клеевая герметизация, шов легкого

Для цитирования: Шаповалов А. С., Полежаев А. А., Белов С. А. Профилактика и лечение недостаточности аэростаза в легочной хирургии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 33-37. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-33-37

PREVENTION AND MANAGEMENT OF INSUFFICIENT AEROSTASIS IN PULMONARY SURGERY

A. S. SHAPOVALOV², A. A. POLEZHAEV¹, S. A. BELOV²

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Primorsky Regional TB Dispensary, Vladivostok, Russia

The objective of the study: to optimize aerostasis methods in case of pulmonary resections.

Subjects and methods. The efficacy of combined aerostasis methods was compared upon surgery results in 227 patients with pulmonary diseases (97.4% – pulmonary tuberculosis) in the age from 18 to 65 years old.

Results. Machine stitch is a reliable way to seal the lung resection margin providing aerostasis in 24 hours after surgery in 63.6% (95% CI 50.4-75.1%) of the patients, while 38.2% of them suffered from concurrent emphysema.

In case of bleeding from machine stitching of lung resection line, it is advisable to add manual stitching with consequent latex tissue adhesive (the frequency of aerostasis (in 24 hours) increases from 40.7 to 90.9%; $\chi^2 = 30.6$; $p_{2-4} < 0.01$).

In pulmonary resections, use of latex tissue adhesive for additional sealing of machine stitch with a positive hydrostatic test result allowed achieving aerostasis in 24 hours in 95.2% given the high frequency (31.7%) of concurrent pulmonary emphysema.

Key words: insufficient aerostasis, suturing device, adhesive sealing, lung suture

For citations: Shapovalov A.S., Polezhaev A.A., Belov S.A. Prevention and management of insufficient aerostasis in pulmonary surgery. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 33-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-33-37

Одной из нерешенных проблем торакальной хирургии остается недостаточность аэростаза (НА). НА проявляется возникшей во время операции или в послеоперационном периоде утечкой воздуха из легкого по плевральному дренажу с увеличивающейся подкожной эмфиземой и/или нарастающим пневмотораксом [2, 18]. По данным литературы, частота сброса воздуха сразу после завершения резекции легкого колеблется от 5,6 до 60% [3, 9-13, 16].

Наиболее значимой в развитии послеоперационных осложнений является длительная НА. Единое определение длительной НА отсутствует. Предлагается считать длительной НА сброс воздуха в грудную полость в сроки от 4 до 10 сут [9, 16]. Наиболее авторитетным на сегодняшний день считается

определение Европейского общества торакальных хирургов (ESTS), согласно которому длительной НА является утечка воздуха в течение 5 сут и более после операции [16, 18].

Такой временной период обоснован тем, что средняя продолжительность стационарного лечения после лобэктомии при неосложненном течении послеоперационного периода составляет 5 сут [16-18]. Длительная НА после резекции легкого приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений, увеличению продолжительности госпитализации и повышению экономических затрат на лечение пациента [4-8, 9, 12, 16, 18]. В связи с этим остается актуальной разработка хирургических технологий (сшивающие аппараты, клеевые композиции и др.), обеспечивающих надежный аэрозаст [9, 15].

Цель исследования: оптимизация способов аэростаза при резекционных операциях на легких.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «ПКПД» (г. Владивосток) в период с июня 2012 г. по декабрь 2013 г.

Для изучения эффективности различных методов дополнительного аэростаза проанализированы результаты лечения 227 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $36,6 \pm 10,9$ года). Мужчин было 157 (69,2%), женщин – 70 (30,8%).

Пациенты оперированы по поводу следующих нозологических форм: туберкулема легкого – 145 (63,9%) человек, множественные туберкулемы легкого – 23 (10,1%) человека, кавернозный туберкулез – 12 (5,3%) человек, фиброзно-кавернозный туберкулез – 41 (18,1%) человек; хондромы – 4 (1,7%) человека, злокачественное новообразование легкого – 2 (0,9%) человека.

По виду оперативного вмешательства распределение было следующим: резекция легкого выполнена 149 (65,6%) пациентам, в том числе видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС), комбинированная резекция легкого – 32 (14,1%) пациентам, в том числе ВАТС, плеврэктомия с удалением части легкого – 10 (4,4%) пациентам, лобэктомия – 36 (15,9%) пациентам, в том числе ВАТС.

Имели сопутствующую патологию 170 (74,9%) человек: эмфизему легкого, в том числе буллезную – 113 человек (из них у 43 – в сочетании с хроническим бронхитом), хронический бронхит – 51.

Во время выполнения резекций легкого использовали линейные сшивающие аппараты СУ-80 (ООО «Научно-производственное предприятие "Уникон"») и TL-60 (ETHICON, Johnson & Johnson). Сравнение разных типов сшивающих аппаратов с разной длиной скрепочного шва (Су-80 – 8 см; TL-60 – 6 см) по срокам наступления аэростаза статистически значимой разницы не выявило ($p > 0,05$). Для выполнения ВАТС применяли эндоскопическую стойку фирмы KARL STORZ с набором инструментов. При проведении лобэктомии элементы корня легкого обрабатывали отдельно, междолевую борозду разделяли при помощи сшивающих аппаратов. При недостаточном аэростазе линию механического шва дополнительно обрабатывали клеем латексным тканевым (ООО «Технологии медицинских полимеров»), при недостаточном гемостазе использовали дополнительно непрерывный обвивочный шов викрилом 3,0 на атравматической игле.

Клей латексный тканевой легко наносится на поверхность легкого, не требует смешивания нескольких компонентов. Ампула с клеем может быть введена в плевральную полость через разрез грудной стенки от 1,5 см, что позволяет использовать клей при ВАТС. В составе клея латексного ткане-

вого нет биологических компонентов, что сводит к минимуму вероятность развития аллергической реакции. Клей имеет высокий коэффициент растяжения, что очень важно для тканей легкого, время потери прочности клея составляет более 7 сут, этого времени достаточно для восстановления аэробарьера поверхности паренхимы легкого.

Дренирование плевральной полости проводили через задний синус силиконовыми дренажами BLAKE (Johnson & Johnson – ETHICON Product Division) размером 19FR круглого сечения с дренирующими каналами на $\frac{3}{4}$ длины. Так как у данной модели имеется длинный дренирующий конец, который выстилает всю плевральную полость, в 93% случаев (211 пациентов) применяли один дренаж, лишь в 7% (16 пациентов) – использовали два дренажа.

В послеоперационном периоде в палате интенсивной терапии плевральные дренажи подключали к централизованной системе активной аспирации с отрицательным давлением 20 см вод. ст. При переводе пациента в отделение торакальной хирургии плевральное дренирование продолжали по Бюлау или при помощи индивидуального вакуум-асpirатора в зависимости от объема поступающего по дренажу воздуха.

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от способа формирования линии резекции легкого:

- 1-я группа: применялся только сшивающий аппарат – 55 (24,2%) пациентов. После аппаратной резекции легкого проведение водяной пробы зафиксировало адекватный интраоперационный аэрозастаз;
- 2-я группа – использовались сшивающий аппарат и укрепление линии аппаратного шва непрерывным обвивочным швом викрилом 3,0 на атравматической игле – 54 (23,8%) больных. Данную методику применяли в случае неадекватного гемостаза после аппаратного шва легкого;
- 3-я группа – применялся сшивающий аппарат, и линия аппаратного шва укреплялась клеем латексным тканевым – 63 (27,8%) больных. Данную методику осуществляли в случае положительной водяной пробы после выполнения аппаратного шва;
- 4-я группа – использовался сшивающий аппарат, и линия аппаратного шва укреплялась ручным швом и латексным тканевым клеем – 55 (24,2%) больных. Данную методику применяли в случае сочетания недостаточного гемостаза после механического шва и положительной водяной пробы после укрепления механического шва ручным швом.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту пациентов. Диагнозы и объем хирургического вмешательства в группах представлены в табл. 1 и 2.

Результаты исследования

С учетом рекомендаций Европейского общества торакальных хирургов (ESTS) для характери-

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по диагнозу

Table 1. Distribution of patients in the groups by diagnosis

Диагноз	1-я группа (n = 55)	2-я группа (n = 54)	3-я группа (n = 63)	4-я группа (n = 55)
Туберкулема, %	41 (74,5)	39 (72,2)	35 (55,5)	30 (54,6)
Множественные туберкулемы, %	4 (7,3)	2 (3,7)	11 (17,5)	6 (10,9)
Навернозный туберкулез, %	3 (5,5)	5 (9,3)	3 (4,8)	1 (1,8)
ФКТ, %	7 (12,7)	8 (14,8)	10 (15,8)	16 (29,1)
Хондрома, %	0	0	3 (4,8)	1 (1,8)
Злокачественные новообразования, %	0	0	1 (1,6)	1 (1,8)

Таблица 2. Распределение больных в группах по объему оперативного вмешательства

Table 2. Distribution of patients by surgery extent

Объем оперативного вмешательства	1-я группа (n = 55), абс. (%)	2-я группа (n = 54), абс. (%)	3-я группа (n = 63), абс. (%)	4-я группа (n = 55), абс. (%)
Резекция легкого, в том числе ВАТС, n = 149	37 (67,3)	39 (72,2)	38 (60,3)	35 (63,6)
Комбинированная резекция легкого, в том числе ВАТС, n = 32	7 (12,7)	9 (16,7)	8 (12,7)	8 (14,6)
Плеврэктомия с удалением части легкого, n = 10	2 (3,6)	4 (7,4)	2 (3,17)	2 (3,6)
Лобэктомия, в том числе ВАТС, n = 36	9 (16,4)	2 (3,7)	15 (23,8)	10 (18,2)

ки аэростаза выбраны три временных интервала: до 24 ч после операции – нормальный аэрозаст; от 1 до 4 сут после операции – непродолжительная НА; от 5 сут и более после операции – длительная НА [16, 18].

Характеристика аэростаза в группах пациентов представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наилучшие результаты по аэростазу (частота нормального аэростаза) получены в 3-й группе, в которой, хотя после резекции определялась положительная водяная проба, проведено укрепление линии аппаратного шва латексным тканевым клеем. Самые низкие результаты были во 2-й группе при использовании сшивающего аппарата и дополнительного ручного шва. Нормальный аэрозаст зарегистрирован у 60 (95,2%) пациентов 3-й группы и у 22 (40,7%) пациентов 2-й группы, разница статистически значима $\chi^2 = 41,2, p_{2-3} < 0,01$. При этом в 3-й группе было статистически значимо меньше пациентов – 20 (31,7%),

чем во 2-й группе – 33 (61,1), с эмфиземой легких, $\chi^2 = 10,1, p_{2-3} < 0,01$.

Чтобы понять, какое влияние оказывает использование латексного тканевого клея на улучшение результатов аэростаза, проведено сравнение результатов нормального аэростаза (22 (40,7%) и 50 (90,9%); $\chi^2 = 30,6; p_{2-4} < 0,01$) соответственно во 2-й и 4-й группах, отличающихся только дополнительным использованием латексного тканевого клея в 4-й группе. При этом число пациентов с сопутствующей эмфиземой в 4-й группе статистически незначимо превышало таковое во 2-й группе (39 (70,9%) и 33 (61,1%) соответственно, $p_{2-4} > 0,05$).

Метод наложения только аппаратного шва (1-я группа) позволял получить нормальный аэрозаст у 63,6% (95%-ный ДИ 50,4-75,1%) пациентов, при этом 38,2% из них имели сопутствующую эмфизему.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность применения латексного тканевого

Таблица 3. Характеристика аэростаза в группах пациентов

Table 3. Characteristics of aerostasis in the groups of patients

Группы пациентов	Характеристика аэростаза			Наличие сопутствующей эмфиземы, абс. (%)
	нормальный аэрозаст, абс. (%)	непродолжительная НА, абс. (%)	длительная НА, абс. (%)	
1-я группа (n = 55)	35 (63,6)	11 (20,0)	9 (16,4)	21 (38,2)
2-я группа (n = 54)	22 (40,7)*;~	21 (38,9)	11 (20,4)	33 (61,1)**;~~
3-я группа (n = 63)	60 (95,2)*	2 (3,2)	1 (1,6)	20 (31,7)**
4-я группа (n = 55)	50 (90,9)~	3 (5,5)	2 (3,6)	39 (70,9)~~
Итого n = 227	167 (73,6)	37 (16,3)	23 (10,1)	113 (49,8%)

Примечание: * – разница между 2-й и 3-й группами по частоте нормального аэростаза статистически значима $\chi^2 = 41,2, p < 0,01$;

** – разница между 2-й и 3-й группами по частоте эмфиземы легких статистически значима $\chi^2 = 10,1; p < 0,01$;

~ – разница между 2-й и 4-й группами по частоте нормального аэростаза статистически значима $\chi^2 = 30,6; p_{2-4} < 0,01$;

~~ – разница между 2-й и 4-й группами по частоте эмфиземы легких статистически не значима $\chi^2 = 1,2; p_{2-4} > 0,05$

го клея для дополнительной герметизации швов при резекционных операциях на легких в случаях положительной водяной пробы после наложения механического шва.

Осложнения после хирургических вмешательств были следующими: длительное нарушение аэростаза – у 23/227 (10,1%), формирование остаточной полости – у 4 (1,8%) и пневмоторакс – у 2 (0,9%) пациентов.

Всем 23 пациентам с длительным поступлением воздуха по плевральным дренажам выполняли наложение пневмоперитонеума, который оказался эффективен у 13 (56,5%) пациентов. У оставшихся 10 проводили химический плевродез путем внутриплеврального введения смеси 5 мл 10%-ного раствора бетадина и 15 мл 70%-ного этилового спирта, который помог добиться аэростаза у 6 из 10 пациентов. У остальных 4 пациентов с хорошим эффектом выполнена корригирующая 5-реберная остеопластическая торакопластика с сетчатым имплантом по разработанной нами методике [1].

При выявлении на контрольных рентгенограммах и КТ-исследованиях у 4 больных остаточных полостей производили плевральные пункции. При неэффективности пункций выполняли повторное дренирование остаточной плевральной полости. Дренажи подключали к системе активной аспирации до полного устранения остаточной полости. Данная методика дала положительный результат у 2 из 4 пациентов. У 2 оставшихся

пациентов с хорошим эффектом выполнена корригирующая 4- и 5-реберная остеопластическая торакопластика [1].

Выводы

1. Аппаратный шов является надежным методом герметизации линии резекции легкого, позволяя получить нормальный аэрозаст у 63,6% (95%-ный ДИ 50,4-75,1%) пациентов, при этом 38,2% из них имели сопутствующую эмфизему.

2. При наличии кровотечения из линии аппаратной резекции легкого целесообразно ее укрепление ручным швом с последующей обработкой латексным тканевым клеем (уровень достижения нормального аэростаза (1-е сут) повышается с 40,7 до 90,9%; разница статистически значима ($\chi^2 = 30,6$; $p_{2-4} < 0,01$).

3. При резекционных операциях на легких применение латексного тканевого клея для дополнительной герметизации механического шва при положительной водяной пробе позволило добиться нормального аэростаза у 95,2% пациентов при высокой частоте (31,7%) сопутствовавшей основному процессу эмфиземы легких.

4. При длительной НА после резекционных операций наложение пневмоперитонеума ликвидировало это осложнение у 56,5% таких пациентов, в остальных случаях применен химический плевродез или остеопластическая торакопластика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов С. А., Панчоян В. М., Бобырева М. Г. и др. Способ хирургического лечения туберкулеза легких // Патент России № 2469661. – 2012. Бюл. – № 35.
2. Жестков К. Г., Вишневский А. А., Есаков Ю. С. Современные методы профилактики недостаточности аэростаза при резекции легких // Практическая медицина. – 2013. – № 2 (67).
3. Паршин В. Д. и др. Обоснование показаний и объема резекции при хирургическом уменьшении легкого у больных диффузной эмфиземой // Хирургия. – 2009. – Т. 4. – С. 4-11.
4. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2016. – 160 с.
5. Ahmad M. et al. Thoracoplasty, an experience of 513 cases over 12 years period in a developing country // Pakistan J. Chest Med. – 2015. – Vol. 20, № 3.
6. Ang K., Olland A., Massard G. Management of Residual Pleural Space // Cardiothoracic Surgery. – 2016. – P. 131.
7. Brook S. M. Perspective on the human cough reflex // Cough. – 2011. – Vol. 7. – P. 10. Published online 2011 November 10.
8. Brunelli A. et al. Air leaks after lobectomy increase the risk of empyema but not of cardiopulmonary complications: a case-matched analysis // CHEST Journal. – 2006. – Vol. 130, № 4. – P. 1150-1156.
9. Burt B. M., Shrager J. B. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection // Thor. Surgery Clin. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 411-419.
10. Cerfolio R. J., Bryant A. S. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study // Ann. Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 86, № 2. – P. 396-401.

REFERENCES

1. Belov S.A., Panchoyan V.M., Bobyreva M.G. et al. *Sposob khirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza legkikh*. [The method of surgical treatment of pulmonary tuberculosis]. Patent of Russia no. 2469661. 2012, Bull. no. 35.
2. Zhestkov K.G., Vishnevskiy A.A., Esakov Yu.S. Current methods of aerostasis insufficiency prevention in pulmonary resections. *Prakticheskaya Meditsina*, 2013, no. 2 (67). (In Russ.)
3. Parshin V.D. et al. Justification for indications and extent of surgery by the surgical resection in those suffering from diffuse emphysema. *Khirurgiya*. 2009, vol. 4, pp. 4-11. (In Russ.)
4. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Kashel*. [Cough]. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2016, 160 p.
5. Ahmad M. et al. Thoracoplasty, an experience of 513 cases over 12 years period in a developing country. *Pakistan J. Chest Med.*, 2015, vol. 20, no. 3.
6. Ang K., Olland A., Massard G. Management of Residual Pleural Space. *Cardiothoracic Surgery*, 2016, pp. 131.
7. Brook S.M. Perspective on the human cough reflex. *Cough*, 2011, vol. 7, pp. 10. Published online 2011 November 10.
8. Brunelli A. et al. Air leaks after lobectomy increase the risk of empyema but not of cardiopulmonary complications: a case-matched analysis. *CHEST Journal*, 2006, vol. 130, no. 4, pp. 1150-1156.
9. Burt B.M., Shrager J.B. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection. *Thor. Surgery Clin.*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 411-419.
10. Cerfolio R.J., Bryant A.S. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study. *Ann. Thoracic Surgery*, 2008, vol. 86, no. 2, pp. 396-401.

11. DeCamp Jr M. M. et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity // *Proceed. Amer. Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 442-446.
12. Drewbrook C. et al. Incidence Risk and Independent Predictors of Prolonged Air Leak in 269 Consecutive Pulmonary Resection Patients over Nine Months: a single-center retrospective cohort study // *Open J. Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 6, № 04. – P. 33.
13. Malapert G. et al. Surgical sealant for the prevention of prolonged air leak after lung resection: meta-analysis // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 90. – № 6. – P. 1779-1785.
14. Mueller M. R., Marzluf B. A. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection // *J. Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 271-284.
15. Pompili C., Miserocchi G. Air leak after lung resection: pathophysiology and patients' implications // *J. Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. S46.
16. Singhal S. et al. Management of alveolar air leaks after pulmonary resection // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 89, № 4. – P. 1327-1335.
17. Stolz A. J. et al. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy // *Eur. J. Cardiothor. Surgery*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 334-336.
18. Varela G. et al. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy // *Eur. J. Cardiothor. Surgery*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 329-333.
11. DeCamp Jr M. M. et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity. *Proceed. Amer. Thoracic Society*, 2008, vol. 5, no. 4, pp. 442-446.
12. Drewbrook C. et al. Incidence Risk and Independent Predictors of Prolonged Air Leak in 269 Consecutive Pulmonary Resection Patients over Nine Months: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Open J. Thoracic Surgery*, 2016, vol. 6, no. 04, pp. 33.
13. Malapert G. et al. Surgical sealant for the prevention of prolonged air leak after lung resection: meta-analysis. *Ann. Thoracic Surgery*, 2010, vol. 90, no. 2, pp. 1779-1785.
14. Mueller M.R., Marzluf B.A. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. *J. Thoracic Disease*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 271-284.
15. Pompili C., Miserocchi G. Air leak after lung resection: pathophysiology and patients' implications. *J. Thoracic Disease*, 2016, vol. 8, suppl. 1, pp. S46.
16. Singhal S. et al. Management of alveolar air leaks after pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2010, vol. 89, no. 4, pp. 1327-1335.
17. Stolz A. J. et al. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy. *Eur. J. Cardiothor. Surgery*, 2005, vol. 27, no. 2, pp. 334-336.
18. Varela G. et al. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy. *Eur. J. Cardiothor. Surgery*, 2005, vol. 27, no. 2, pp. 329-333.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»,
690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2.

Шановалов Алексей Сергеевич

врач-хирург торакального отделения.
E-mail: poison283@mail.ru

Белов Сергей Анатольевич

кандидат медицинских наук,
врач-хирург торакального отделения.

Полежаев Александр Анатольевич

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор института хирургии ТГМУ.
690950, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2.

FOR CORRESPONDENCE:

Primorsky Regional TB Dispensary,
2, Pyatnadsataya St.,
Vladivostok, 690041

Aleksey S. Shapovalov

Surgeon of Thoracic Department.
Email: poison283@mail.ru

Sergey A. Belov

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Thoracic Department.

Aleksandr A. Polezhaev

Pacific State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Surgery School
of Pacific State Medical University.
2, Ostryakova Ave.,
Vladivostok, 690950.

Поступила 04.06.2018

Submitted as of 04.06.2018



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ТРИДЦАТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Д. Н. ОСЬКИН, О. М. УРЬСЬЕВ, В. А. ЛУНЯКОВ, Ю. А. ПАНФИЛОВ, А. П. МАЛЬЧУК

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань, РФ

Цель исследования: ретроспективное изучение случаев профессионального заболевания туберкулезом в Рязанской области.

Материалы и методы. Проанализированы данные всех медицинских работников с профессиональным заболеванием туберкулезом (всего 137 человек) в Рязанской области с 1978 по 2016 г.

Результаты. Период выраженного эпидемического неблагополучия с высокой частотой профессионального заболевания туберкулезом медицинского персонала лечебных учреждений г. Рязани и области продолжался с 1995 по 2008 г., когда ежегодно заболевало от 3 до 15 сотрудников, а заболеваемость доходила до 230,7 на 100 тыс. работников (2001 г.). С 2011 по 2016 г. случаи профессионального заболевания стали единичны, в 2015 г. таковых не было вообще. Среди врачей с профессиональным заболеванием туберкулезом 50% было врачей-фтизиатров и 26% – врачей бюро судебно-медицинской экспертизы. Положительным моментом являлось своевременное выявление туберкулеза у медицинских работников (в 98,6% случаев).

Ключевые слова: туберкулез, профессиональное заболевание

Для цитирования: Оськин Д. Н., Урьсьев О. М., Луняков В. А., Панфилов Ю. А., Мальчук А. П. Профессиональное заболевание туберкулезом в Рязанской области за тридцатилетний период // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 38-41. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-38-41

OCCUPATIONAL TUBERCULOSIS IN RAZYAN REGION OVER A 30-YEAR PERIOD

D. N. OSKIN, O. M. URYASIEV, V. A. LUNYAKOV, YU. A. PANFILOV, A. P. MALCHUK

Razyan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Razyan, Russia

The objective of the study: a retrospective study of occupational tuberculosis cases in Ryzan Region.

Subjects and methods. The data of all health care workers with occupational tuberculosis (137 people) in Ryzan Region from 1978 to 2016 were analyzed.

Results. From 1995 to 2008, the epidemic situation was highly unfavorable with a high frequency of occupational tuberculosis in health care workers in Razyan and Razyan Region, when every year from 3 to 15 workers developed tuberculosis, and the incidence reached 230.7 per 100,000 medical workers (2001). From 2011 to 2016, there were very few cases of the occupational disease, in 2015, there were no such cases at all. Among medical doctors, who developed occupational tuberculosis, 50% was TB doctors and 26% was doctors of Forensic Medicine Bureau. One of the positive aspects was the timely detection of tuberculosis in health care workers (in 98.6% of cases).

Key words: tuberculosis, occupational disease

For citations: Oskin D.N., Uryasiev O.M., Lunyakov V.A., Panfilov Yu.A., Malchuk A.P. Occupational tuberculosis in Razyan Region over a 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 38-41. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-38-41

В структуре профессиональных заболеваний преобладают бронхиальная астма и пневмокониозы, тогда как у работников медицинских учреждений России первое ранговое место занимает туберкулез органов дыхания, на долю которого приходится более половины всех регистрируемых профессиональных заболеваний (50,4-67,9%) [1, 2, 4]. Профессиональное заболевание туберкулезом (ПЗТ) медицинских работников возможно как в противотуберкулезных учреждениях (диспансерах, больницах, санаториях, в том числе специализированных противотуберкулезных исправительно-трудовых учреждениях), так и в учреждениях общемедицинского профиля, чаще в отделениях торакальной хирургии, патолого-анатомических и судебно-медицинских бюро, то есть там, где возможен контакт с больными туберкулезом или биологическим материалом, содержащим возбудитель туберкулеза [3].

Цель исследования: ретроспективное изучение случаев ПЗТ в Рязанской области.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное исследование, включающее 137 пациентов с ПЗТ в Рязанской области в период 1978-2016 гг. Во всех случаях установлена непосредственная связь заболевания туберкулезом с профессиональной деятельностью согласно принципам диагностики и установления профессионального заболевания. Статистический анализ проведен с использованием абсолютных показателей и их долей.

В период 1978-1994 гг. регистрировались единичные случаи ПЗТ, в периоды 1981-1985 и 1987-1988 гг. новых случаев ПЗТ не было вообще. С 1995 г. уровень заболеваемости ПЗТ значительно повысился, достигая 156,2 и 230,7 на 100 тыс. работников в 1995 и 2001 г. соответственно, что в абсолютных показателях было по 10 случаев в 1995 и 1997 г. и 15 случаев в 2000 и 2001 г. Данная тенденция, вероятно, связана с ухудшением в эти годы социально-эко-

номической ситуации в стране. 2005 г. был фактически последним годом высокой заболеваемости ПЗТ – 142,8 на 100 тыс. работников, когда за год заболело 9 медицинских работников. В дальнейшем регистрировали единичные случаи, в 2015 г. таковых не было вообще. Динамика случаев ПЗТ медицинских работников в Рязанской области в 1978-2016 гг. представлена на рис. 1.

Среди заболевших (137 случаев) наиболее высокой была доля среднего медицинского персонала – 55/137 (40,2%) случаев; врачи составили 50/137 (36,5%); санитары – 15/137 (10,9%), сотрудники МВД и ФСИН – 10/137 (7,3%); прочий персонал – 7/137 (5,1%). Отмечался высокий уровень ПЗТ среди сотрудников противотуберкулезных учреждений – 54,7% (75/137) от всех заболевших.

Наиболее многочисленной являлась возрастная группа 31-50 лет – 74/137 (54%) пациента. Второй по численности была возрастная группа 18-30 лет – 42/137 (30,7%) пациента.

Среди заболевших на долю женщин приходилось 72,2% (99/137) случаев. Это объясняется тем, что в системе здравоохранения в изучаемые годы были заняты преимущественно женщины.

На рис. 2 видно, что с 2007 г. уровень заболеваемости туберкулезом врачей (профессиональное заболевание) сравнялся, а позже стал гораздо ниже, чем среди населения области и России в целом.

Из врачей с ПЗТ (50 случаев) большинство составляли врачи-фтизиатры – 25/50 (50,0%), врачи бюро судебно-медицинской экспертизы – 13/50 (26%). Единичные случаи регистрировались

у врачей-бактериологов – 3/50 (6%), врачей-рентгенологов – 3/50 (6%), фтизиохирургов – 2/50 (4%), хирургов – 2/50 (4%), психиатров – 1/50 (2%), врачей выездной бригады скорой медицинской помощи – 1/50 (2%).

Клинические формы туберкулеза у медицинских работников с ПЗТ в Рязанской области представлены в таблице. Преобладали: очаговый туберкулез легких – 55/137 (40,1%), инфильтративный туберкулез легких – 35/137 (25,5%), туберкулема – 21/137 (15,3%).

Заключение

Период выраженного эпидемического неблагополучия с высокой частотой ПЗТ среди медицинского персонала лечебных учреждений г. Рязани и области продолжался с 1995 по 2008 г., когда ежегодно заболевало от 3 до 15 сотрудников, а заболеваемость доходила до 230,7 на 100 тыс. работников (2001 г.). Для врачей период неблагополучия закончился в 2006 г., когда заболеваемость среди них сначала сравнялась, а затем стала ниже заболеваемости туберкулезом населения региона и России. С 2011 по 2016 г. случаи профессионального заболевания единичны, в 2015 г. таковых не было вообще. Среди врачей с ПЗТ 50% было врачей-фтизиатров и 26% – врачей бюро судебно-медицинской экспертизы. Положительным моментом являлось своевременное выявление туберкулеза среди медицинских работников (в 98,6% случаев).

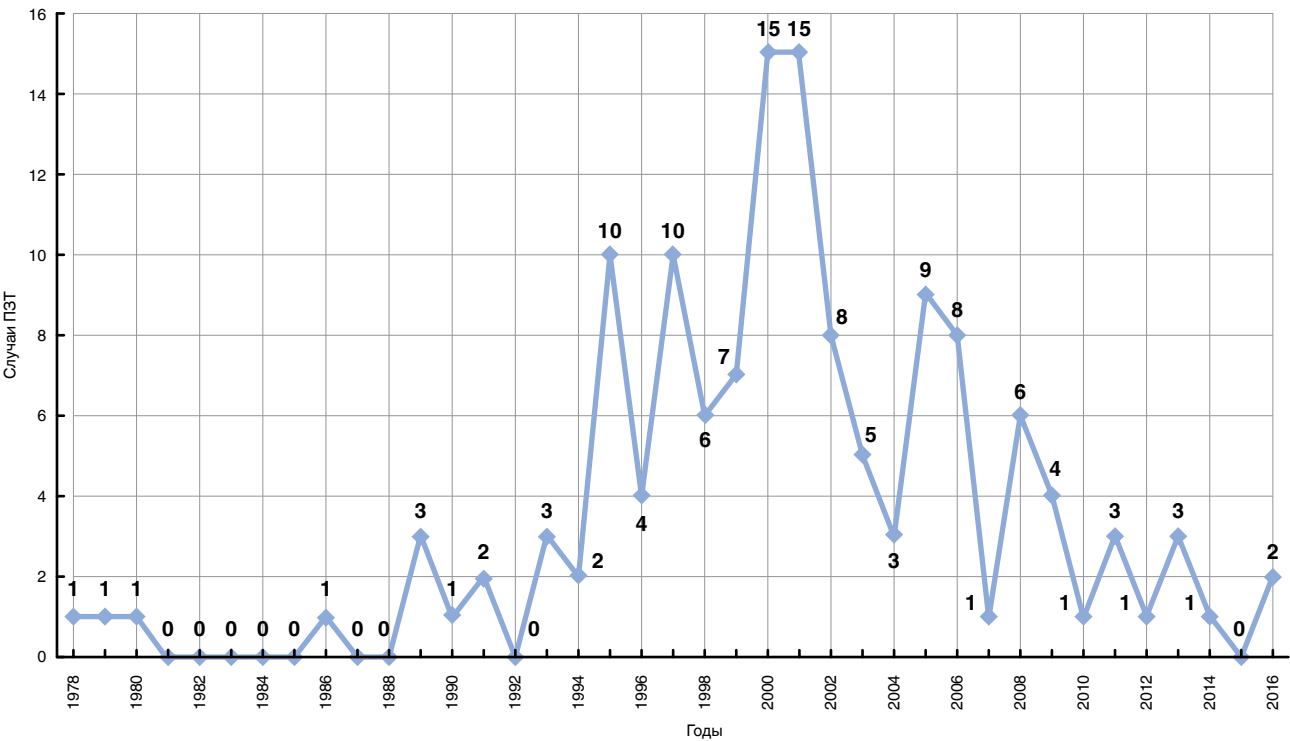


Рис. 1. Динамика случаев ПЗТ медицинских работников в Рязанской области в 1978-2016 гг.

Fig. 1. Changes in the number of cases of occupational tuberculosis in Rязan Region in 1978-2016

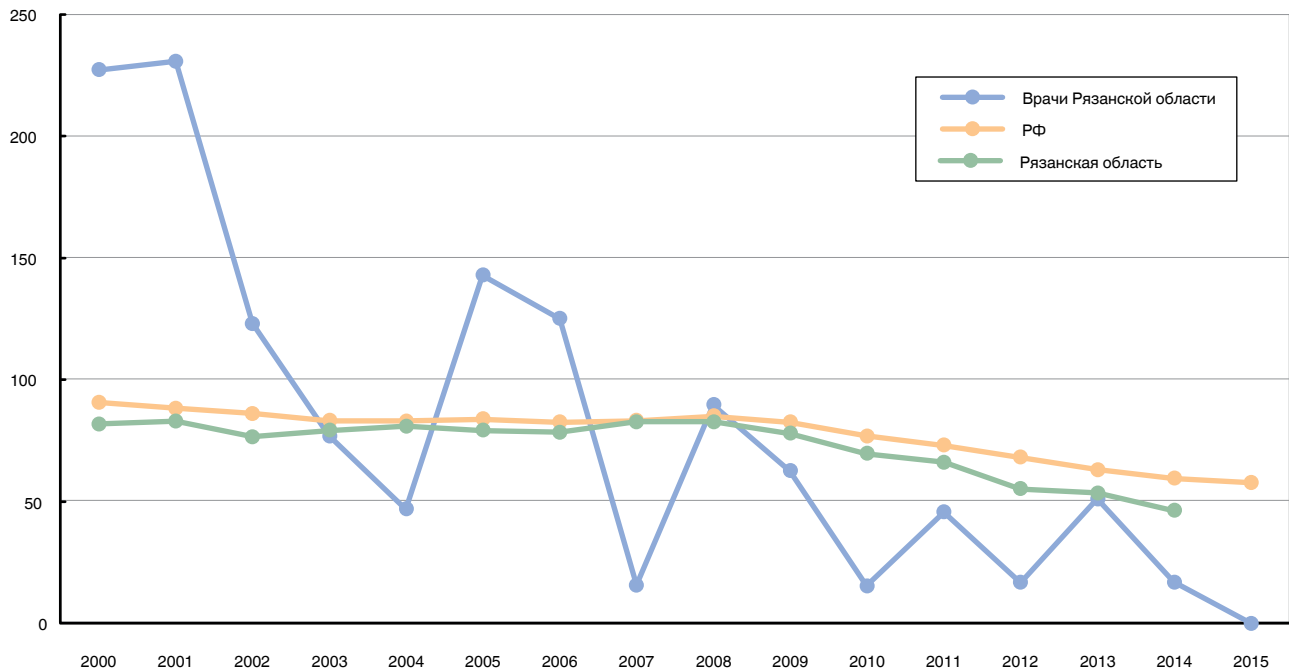


Рис. 2. Показатель заболеваемости туберкулезом врачей (профессиональное заболевание) Рязанской области, населения РФ и населения Рязанской области с 2000 по 2015 г.

Fig. 2. Tuberculosis incidence among doctors (occupational diseases) in Rzyan Region, population of Russia and Ryazan Region from 2000 to 2015

Таблица. Клинические формы туберкулеза у медицинских работников с ПЗТ

Table. Clinical forms of occupational tuberculosis in medical workers

Клиническая форма туберкулеза	Число больных	%
Туберкулез органов дыхания		
Очаговая	55	40,1
Инфильтративная	35	25,6
Туберкулема	21	15,4
Плеврит	12	8,8
Туберкулез ВГЛУ	7	5,1
Назеозная пневмония	1	0,7
Цирротическая	1	0,7
Фиброзно-кавернозная	1	0,7
Внелегочной туберкулез	4	2,9
Всего	137	100

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Е. С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 137-144.
2. Дешко Т. А. Пневмокониозы в структуре профессиональной патологии органов дыхания // Фундам. наука клин. мед. – 2016. – Т. 19. – С. 188-189.
3. Косарев В. В., Бабанов С. А. Профессиональные заболевания медицинских работников. – М.: ИНФРА-М, 2013. – 175 с.
4. Сацук А. В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений: Дис. ... канд. мед. наук. – ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии». – М., 2010. – 158 с.

REFERENCES

1. Danilova E.S. Nosocomial infections of medical workers of healthcare facilities. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik Im. Akad. I. P. Pavlova*, 2013, no. 1, pp. 137-144. (In Russ.)
2. Deshko T.A. Pneumoconiosis within the structure of occupational respiratory disorders. *Fundam. Nauka Klin. Med.*, 2016, vol. 19, pp. 188-189. (In Russ.)
3. Kosarev V.V., Babanov S.A. *Professionalnye zabolevaniya meditsinskikh rabotnikov*. [Occupational diseases of medical workers]. Moscow, INFRA-M Publ., 2013, 175 p.
4. Satsuk A.V. *Osobennosti epidemiologii i profilaktiki tuberkuleza sredi rabotnikov meditsinskikh uchrezhdeniy*. Diss. kand. med. nauk. [Specific features of tuberculosis epidemiology and prevention among workers of medical units. Cand. Diss.]. Central Epidemiology Research Institute Publ., Moscow, 2010. 158 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Оськин Дмитрий Николаевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиатрии с курсом лучевой диагностики.
E-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Урясьев Олег Михайлович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: uryasev08@yandex.ru

Луняков Вадим Анатольевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: lunyakov62@mail.ru

Панфилов Юрий Андреевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: panfilov.rzgm@gmail.com

Мальчук Андрей Петрович

ассистент кафедры факультетской терапии.
E-mail: andrei.malchuk@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Razyan State Medical University
named after Academician I.P. Pavlov,
9, Vysokovoltynaya St., Perm, 390026

Dmitry N. Oskin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department with Training in X-ray Diagnostics.
Email: doctor.oskin@yandex.ru

Oleg M. Uryasiev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: uryasev08@yandex.ru

Vadim A. Lunyakov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: lunyakov62@mail.ru

Yury A. Panfilov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: panfilov.rzgm@gmail.com

Andrey P. Malchuk

Assistant of Faculty Therapy Department.
Email: andrei.malchuk@mail.ru

Поступила 30.04.2018

Submitted as of 30.04.2018



ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ — ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ (исторический обзор литературы)

А. А. ВИЗЕЛЬ, И. Ю. ВИЗЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

Представлен обзор литературы, посвященный становлению понятия «хроническая обструктивная болезнь легких» и ее компонентов — хронического бронхита и эмфиземы легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, история, бронхит, эмфизема, определение

Для цитирования: Визель А. А., Визель И. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких — от истоков к современности (исторический обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2019. — Т. 97, № 2. — С. 42-49. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – AB INITIO TILL PRESENT (historical literature review)

A. A. VIZEL, I. YU. VIZEL

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The article presents the literature review devoted to establishment of the definition of chronic obstructive pulmonary disease and its components — chronic bronchitis and pulmonary emphysema.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, history, bronchitis, emphysema, definition

For citations: Vigel A. A., Vigel I. Yu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 42-49. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является распространенным заболеванием, которое занимает 4-е место в структуре смертности от всех причин в мире. Распространенность этого заболевания связана прежде всего с курением во всех его видах — от обычных «горячих» доставок вредных веществ, поллютантов, таких как сигареты, папиросы, сигариллы, сигары, трубки и их аналоги, до модифицированных — кальяны, электронные сигареты, вейпы. Развитие этих вредных для человека ингаляционных технологий позволяет предположить, что влияние ХОБЛ на здоровье человечества снижаться не будет.

Считается, что первое определение эмфиземы дано швейцарским врачом, придворным медиком герцога Генриха Орлеанского, Теофилом Боне (Théophile Bonet, 1620-1689) в 1679 г., который провел более 3 000 вскрытий больных и назвал это состояние как «объемные легкие» [19, 40].

В 1769 г. Джованни Батиста Морганьи (Giovanni Battista Morgagni, 1682-1771) описал 19 случаев аутопсий, в которых называл легкие опухшими или «напыщенными» преимущественно за счет воздуха в них [38, 40]. Считается, что Морганьи был ученым, способным наводить мосты между анатомией и клинической практикой.

Британский врач Метью Бейлли (Matthew Baillie, 1761-1823) в 1789 г. сделал иллюстрации эмфизематозных легких. С 1793 по 1807 г. он продолжал исследования эмфиземы и опубликовал выводы в своей книге «Морбидная анатомия некоторых наи-

более важных частей человеческого тела» [17, 40]. Считается, что ему принадлежит приоритет понимания эмфиземы как деструктивного процесса.

Начала клинического понимания хронического бронхита (ХБ) были заложены Чарлзом Бедхэмом (Charles Badham, 1780-1845), на тот момент 28-летним врачом, работавшим в Лондоне, который позднее стал профессором университета в Глазго. В 1808 г. он предложил термин «бронхит», а в 1814 г. в своей публикации использовал термин «катар» при описании больных с хроническим кашлем и гиперсекрецией мокроты, а также описал бронхиолит и ХБ, предложив три формы бронхита (Br. acuta, asthenica et chronica) [15, 16]. В 1810 г. этот термин и позиция Бедхэма были поддержаны в Германии [34].

Одной из ярких личностей, внесших большой вклад в диагностику и понимание заболевания, названного впоследствии ХОБЛ, был французский врач и ученый Рэне Лаэннек (René-Théophile-Hyacinthe Laënnec, 1781-1826), который первым задумался над дистанционным выслушиванием грудной клетки и создал в 1815 г. моноауральный стетоскоп [36]. В 1819 г. он дал описание патологических признаков отека легких и всех стадий эмфиземы, используя секционный материал. Среди признаков эмфиземы он описал присутствие обструкции периферических дыхательных путей, коллатеральную вентиляцию, потерю легочной эластической тяги. Р. Лаэннек также дал клиническое и патоанатомическое описание

туберкулеза легких, но сам умер от этой болезни [35, 46].

Джон Хатчинсон (John Hutchinson, 1811-1861) в Англии в 1842 г. создал первый спирометр и предложил использовать спирометрию для оценки жизненной емкости легких (он ввел в практику этот термин – VC или ЖЕЛ) [33]. Он первым использовал значения легочного объема в ранней диагностике заболеваний органов дыхания, описал роль дыхательных мышц. Последующие 100 лет основным показателем спирометрии оставалась ЖЕЛ.

По мнению академика А. Г. Чучалина, история российской пульмонологической школы начинается с работ Сергея Петровича Боткина (1832-1889). В 1887 г. С. П. Боткин описал острое обратимое вздутие легких, а его ученик Эдуард Изаксон исследовал эмфизему легких и предложил в 1877 г. «сосудистую теорию эмфиземы» [13].

К открытиям, которые, безусловно, повлияли на диагностику и дифференциальную диагностику ХБ и эмфиземы, следует отнести рентгеновское излучение, названное именем своего открывателя прусского физика Вильгельма Конрада Рентгена (Wilhelm Konrad Roentgen, 1845-1923), за что он первым в мире из физиков был удостоен Нобелевской премии. Первое сообщение В. Рентгена, озаглавленное им «О новом роде лучей», было опубликовано 28 декабря 1895 г., а свой первый публичный доклад об X-лучах он сделал в Вюрцбургском научном обществе 23 января 1896 г. Фотография снимка кисти его жены Берты облетела весь мир [41].

С конца XIX в. стали проводиться эпидемиологические исследования смертности от бронхита в Великобритании. ХБ тогда называли «британской болезнью», вероятно, потому что в этой стране развивалось общественное здравоохранение, велся учет смертей, а урбанизация и индустриализация уже проявлялись загрязнением окружающей среды. Смертность от ХБ была в 4-5 раз выше в бедных слоях населения, это связывали с худшим развитием легких у родившихся в бедности, а не с фактором курения. В XIX в. факт курения табака был точно установлен у мужчин в Великобритании, которые курили трубки; курить сигареты мужчины начали только после 1890 г., когда появилось промышленное производство сигарет в США. В период от Первой до Второй мировой войны распространенность курения увеличилась на 50%. Смертность женщин от бронхита имела место в начале XX в., хотя курение среди женщин стало расти только после Первой мировой войны. До Второй мировой войны курение табака не считалось вероятной причиной развития ХБ и эмфиземы [46].

На рубеже XIX и XX вв. в англоязычной литературе по заболеваниям органов дыхания спирометрии уделяли мало внимания, в большинстве публикаций имелось только упоминание об этом методе исследования без клинического применения [40].

Один из ведущих исследователей эмфиземы в Шотландии и Канаде Рональд Виктор Кристи (Ronald Victor Christie, 1902-1986) в 1932 г. одним из первых стал выделять на спирограмме не только ЖЕЛ, но и дыхательный объем, общую емкость легких, а также «функциональный остаточный воздух» [23]. В 1944 г. он писал, что «при постановке диагноза следует учитывать определенные признаки, такие как одышка при физической нагрузке, которая начинается скрыто, коварно, не вследствие бронхоспазма или левожелудочковой недостаточности, а возникает у больного с физикальными признаками эмфиземы одновременно с бронхитом и астмой». Р. Кристи признавал отдельные компоненты состояния, которое сегодня мы называем ХОБЛ, и основывал диагностику на анамнезе и физикальном обследовании [22].

В 1933 г. быстро развивалась физиология дыхания, распространение получило измерение максимальной вентиляции легких (МВЛ) в течение 15-30 с [32]. Это был первый рутинный метод выявления обструктивного синдрома, но большие испытывали трудности при его выполнении [46].

В России (СССР) в 30-е годы XX в. появилась и в течение 40 лет господствовала идея о хронической пневмонии (ХП) как о стадийно развивающемся заболевании, начинающемся с острой пневмонии, переходящей в затяжную и затем в ХП. Предполагалось, что заболевание постепенно прогрессировало и приводило к тотальному поражению бронхолегочной системы с возникновением диффузного бронхита, пневмофиброза, эмфиземы, бронхоэктазов и тяжелой дыхательной недостаточности [4, 6, 12].

Советский профессор Б. Е. Вотчал (Вотчал Борис Евгеньевич, 1895-1971) первым предложил использовать форсированную спирометрию, показав диагностические возможности этого способа измерения ЖЕЛ. Для диагностики нарушений бронхиальной проходимости он применил методику, состоящую в измерении объема форсированного выдоха после максимального вдоха (т. н. форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) и сравнении этой величины с объемом полного нефорсированного выдоха после максимального вдоха (т. е. с истинной величиной жизненной емкости легких – ЖЕЛ). В 1947 г. он выступил на VIII Всесоюзном съезде терапевтов с докладом «Изменения в механизме легочной вентиляции при эмфиземе легких и пневмосклерозе». Им было организовано одно из первых пульмонологических отделений в Москве [10].

В 1947 г. во Франции Р. Тиффно (Robert Tiffeneau, 1910-1961) и А. Пинелли (A. Pinelli) предложили использовать соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю с и жизненной емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ) для оценки нарушения бронхиальной проходимости [45, 48]. В СССР этот тест называли пробой Вотчала – Тиффно. В 1951 г. его модифицировал американский торакальный хирург

Э. Генслер (Edward A. Gaensler), используя форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в виде соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [27]. От широкого использования МВЛ отказались, а эти два отношения стали стандартами диагностики. Именно модифицированный индекс Тиффно или индекс Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) стал ключевым функциональным критерием в диагностике ХОБЛ. Эдвард Генслер и его научная группа в Бостоне описали также метод оценки диффузионной способности, естественное течение гигантских булл и критерии для резекции легких при эмфиземе. Вскоре рутинная функциональная диагностика дыхания получила еще одно устройство. В 1955 г. английский «биоинженер» Б. М. Райт (Basil Martin Wright, 1912-2001) предложил модель пикфлоуметра, назвав его поначалу «респираторный анемометр», для оценки пиковой объемной скорости выдоха [47], однако это устройство было усовершенствовано и нашло более широкое применение при бронхиальной астме.

В 1955 г. опубликованы работы Н. А. Bickerman и др., посвященные лечению эмфиземы системными глюкокортикостероидами и 100%-ным кислородом. Этой группе авторов принадлежат серьезные исследования влияния курения на функцию дыхания и развитие бронхита [18]. В 1960 г. появились работы по применению изопреналина для лечения бронхиальной обструкции, и применение гормонов и кислорода снизилось [43].

Исторической вехой стал гостевой симпозиум Сибя (Ciba Foundation Guest Symposium), который состоялся в 1958 г., а в 1959 г. опубликованы его итоги. Были обсуждены проблемы ХБ и эмфиземы, представлено подразделение хронических неспецифических заболеваний органов дыхания (CNSLD, ХНЗЛ), включающее ХБ, генерализованную обструктивную болезнь легких, обозначенную аббревиатурой GOLD (generalized obstructive lung disease). В рекомендации этого симпозиума (60 лет тому назад!) были включены такие исследования функции дыхания, как оценка легочных объемов, в том числе с использованием бодиплетизмографии, спирограммы форсированного вдоха и выдоха с их сравнением, оценка равномерности вентиляции, растяжимости легких и диффузионной способности легких, оценки газов крови. Среди важнейших исследований отмечена проба с бронхолитиками, к которым отнесены небулизация адреналина, атропина, изопреналина или фенилэфрина, в течение 2 мин, и уже через 1 мин записывали вторую спирограмму форсированного выдоха. Среди функциональных проб также рекомендована запись спирограммы до и после ингаляций кислорода [24].

При поиске источников литературы в базе Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13632007>) по определению ХОБЛ мы находим публикацию британского ученого G. J. Scadding 1959 г., в которой он попытался изложить принципы построения определений ХБ и эмфиземы. В этой медицинской,

философской и этимологической работе автор проанализировал термины «хронический бронхит и эмфизема» или «хронический бронхит с легочной недостаточностью» и высказался о необходимости введения в практику более совершенного универсального термина [44].

После 1960 г. пришло понимание того, что курение играет центральную роль в возникновении ХБ и эмфиземы, но механизм этого повреждения оставался неизвестным. «Британская гипотеза» состояла в том, что курение и другие раздражители ослабляют защиту дыхательных путей, способствуют хроническому воспалению и повторным инфекциям, что приводит к распространенной обструкции и эмфиземе; в Северной Америке преобладала идея о значимости эмфиземы по сравнению с инфекцией [28].

Комитет по диагностическим стандартам Американского торакального общества (ATS) в 1962 г. дал определение компонентам ХОБЛ, которые составляют основу сегодняшнего определения этой нозологии [Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases 1962]. ATS определяло ХБ в клинических терминах, включая хронический кашель, длящийся не менее 3 мес. в течение 2 лет. Эмфизему же ATS определяло в анатомических терминах увеличение альвеолярных пространств и утрата альвеолярных стенок. Ни одно из определений не использовало физиологические критерии. Бронхиальная астма описана как состояние повышенной чувствительности дыхательных путей к различным стимулам. Астматический бронхит рассматривался как состояние перекреста двух заболеваний. Многие другие попытки улучшить определение состояния, именуемого теперь ХОБЛ, успеха не имели вплоть до определения GOLD, основанного на функциональных терминах [40].

В 1964 г. В. Burrows и С. Fletcher предложили фенотипы ХБ и эмфиземы, среди которых выделили два контрастирующих – астеники с выраженной одышкой и нетяжелой гипоксемией («розовые пыхтелки», или «бойцы») и больные с тяжелой гипоксемией, часто отечные, но с меньшей одышкой («синие одутловатики», или «не бойцы»). Интригующим было название статьи: «Американская эмфизема и британский бронхит...» [21, 25].

Понятие ХОБЛ возникло в 60-е годы в англоязычной литературе и без официального одобрения стало использоваться специалистами [46]. Считается, что термин ХОБЛ был впервые использован Уильямом Бриско (William Alexander Briscoe, 1918-1985) в 1965 г. во время 9-й конференции по эмфиземе в Аспене (США, штат Колорадо) [20]. Это англичанин, став врачом, три года провел на войне в Южной Африке, Италии и Индии, работал в Великобритании, вторую половину жизни провел в США, занимался физиологией дыхания, пневмокозиозами, стал профессором и заведовал пульмонологическим отделением. Профессор Бриско курил

всю жизнь, последние годы жизни страдал от рака гортани [New York Times, 22 Dec 1985].

Профессор патологии медицинской школы Гарварда в 1966 Линн Рейд (Linne McArthur Reid, 1923 г. р.), первая женщина-патолог в Англии, получившая звание профессора в этой области медицины, подробно представила патологию эмфиземы, отметив, что механизм развития всех ее типов связан с гипоплазией, атрофией, гипервоздушностью и деструкцией. Она описала три анатомических типа в соответствии с распределением эмфиземы: центрацинарную, панацинарную и периацинарную, или парасептальную. В представленной ею классификации ключевым нарушением легочной функции была обструкция дыхательных путей [42]. Испанский ученый О. Мурас в 1968 г. также прорабатывал концепцию определения ХОБЛ [39].

В 60-е годы среди ученых еще шли дискуссии о том, являются ли БА и хронический обструктивный бронхит (ХОБ) болезнями с разным или общим патогенезом. Но уже в МКБ 9-го пересмотра в 1979 г. добавлен термин «хроническая обструкция дыхательных путей» к предшествующим терминам «хронический бронхит» и «эмфизема» [46].

В СССР в эти годы шли разработка и патентование собственной аппаратуры для всестороннего исследования функции внешнего дыхания. Авторское свидетельство на пневмотахометр Вотчала (в заявке просто «пневмотахометр») зарегистрировано в 1971 г. от группы авторов из Всесоюзного НИИ медицинского приборостроения (г. Москва) и СКТБ «Медфизприбор» (г. Казань) во главе с профессором Б. Е. Вотчалом [2]. В 1976 г. М. С. Колганов, Л. И. Немеровский подали заявку на авторское свидетельство на пневмотахометр с регистрацией графической кривой [7].

В России в начале 60-х годов XX в. больные ХОБЛ продолжали наблюдаться с диагнозом ХП. В г. Минске в 1964 г. принята классификация ХП, а в 1972 г. дополнена и детализирована в г. Тбилиси. Минско-Тбилисская классификация подразумевала стадийность развития процесса из острого в хронический и имела функциональную составляющую хронического легочного процесса. В 80-е годы XX в. из англоязычной литературы в отечественную пришел довольно устойчивый термин – ХОБ. В то время аббревиатура ХОБЛ имела множественное число – хронические обструктивные болезни легких – объединялась группа бронхообструктивных хронических болезней, таких как ХОБ, бронхиальная астма, эмфизема легких, облитерирующий бронхит, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь. Для всех нозологий, входящих тогда в ХОБЛ, ключевым патофизиологическим и диагностическим звеном стало снижение и его отношение к ФЖЕЛ [14].

Ставшая хрестоматийной диаграмма Флетчера и Пето, отражающая естественную динамику ОФВ₁ у здоровых людей и у чувствительных и нечув-

ствительных курильщиков, была опубликована в 1977 г. [26] и отражала понимание этого параметра спирометрии форсированного выдоха как критерия тяжести и прогрессирования легочного заболевания.

В России заметный вклад в изучение бронхообструктивного синдрома внесли фтизиатры. Были установлены роль обструкции мелких бронхов и различные варианты вентиляционных нарушений при разных клинических формах туберкулеза и при сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких [5, 8].

Спустя 30 лет после гостевого симпозиума Сибя в 1990 г. японские исследователи отмечали, что у многих пациентов трудно определить протяженность обструкции дыхательных путей вследствие эмфиземы и отделить ее от проявлений ХОБ [49]. Все логично шло к тому, что ХОБЛ, как нозология, должна была стать общепринятым диагнозом. Однако не все публикации укладывались в формирующуюся концепцию связи ХОБЛ с курением. В 1990 г. в Англии и Уэльсе проведены исследования, доказавшие связь курения в период с 1941 до 1985 г. с раком легких и эмфиземой, но не с обструктивной болезнью легких [37]. Возникал вопрос: как они отличали эмфизему от ХОБЛ?

Большую роль в развитии учения о ХОБЛ сыграло Европейское респираторное общество (ERS), созданное в 1990 г. В том же году по инициативе академика А. Г. Чучалина создано Российское респираторное общество, ставшее проводником новых идей в клиническую практику. В России в 1999 г. опубликована Федеральная программа по ХОБЛ, в которой подчеркивались актуальность этой проблемы и отсутствие общепринятого определения ХОБЛ. В 2000 г. на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) представлен проект документа под названием GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease), и с этого времени глобальная инициатива экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального института сердца, легких и крови США GOLD имеет регулярные издания, которые существенно влияют на национальные клинические рекомендации многих стран, включая Россию [14].

Работа над глобальной инициативой GOLD началась в 1998 г., и в 2001 г. представлен первый документ. В нем ХОБЛ определена как «болезненное состояние, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое необратимо полностью. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом легких на вредные частицы или газы». Были предложены стадии ХОБЛ: 0 – риск, I – легкая, II – средняя, III – тяжелая ХОБЛ, основанная на постбронходилатационных значениях ОФВ₁. Начиная с первой стадии обязательным критерием диагноза было наличие ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% после пробы с бронхолитиком. Лечение в то время ограничивалось бронхолитиками короткого действия, начиная

со стадии II добавляли ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – при ОФВ_1 менее 80% от должного, а при тяжелом течении дополняли ингаляциями кислорода. Интересно, что хорошо известный в то время теофиллин в схеме отсутствовал, но был рекомендован в виде пролонгированных форм в тексте документа [29].

Глобальная инициатива имела постоянное развитие, в первом разделе каждой новой версии авторы описывали вновь внесенные изменения и первоисточники, что было удобным для изучения. Ряд пересмотров имел ключевые изменения, имевшие прямой выход в практику, а именно: определение ХОБЛ, оценка ХОБЛ и стратегия лечения. В 2005 г. изданы стандарты по диагностике и лечению больных ХОБЛ, разработанные совместно с Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS). Ключевые положения этого стандарта: ХОБЛ характеризуется ограничением скорости воздушного потока; диагноз подтверждается с помощью спирометрии; оценка степени тяжести ХОБЛ осуществляется на основании показателей спирометрии, выраженности одышки и индекса массы тела. Лечение мало отличалось от GOLD 2001, но было отмечено, что эффект ИГКС доказан только при ОФВ_1 менее 50% от должного, а также появились бета2-адреномиметические бронхолитики 12-часового действия [11].

Российское респираторное общество не приняло понятия нулевой стадии, или обструктивной болезни без обструкции, и время показало, что они были правы. Так, в 2006 г. уже не было нулевой стадии, или «риска ХОБЛ», но были четыре степени тяжести (I-IV) течения ХОБЛ, основанные на значениях ОФВ_1 при условии $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$. В соответствии с результатами клинических исследований выбор препаратов определялся прежде всего степенью снижения ОФВ_1 , хотя все больше внимания стали уделять обострениям ХОБЛ. Тем не менее вплоть до 2011 г. классификация GOLD была «чисто спирометрической». Слабым ее местом оставалось отсутствие клинической составляющей.

Правильное понимание ХОБЛ как нозологии представлено в России в серии изданий, инициированных и редактируемых академиком А. Г. Чучалиным, среди которых ведущим стало руководство «Респираторная медицина» [9], а также журнал «Пульмонология». Создание издательства и журнала «Атмосфера» профессором А. С. Белевским, выпуск серии компактных брошюр профессором С. Н. Авдеевым сделали эти знания доступными для врачей первичного звена практического здравоохранения [1].

В 2011 г. предложена градация ХОБЛ по типам ABCD, основанная на трех критериях – спирометрии, частоте обострений/госпитализаций и выраженности жалоб (согласно двум стандартизированным вопросникам). Появление клинической составляющей расширило характеристики

этих групп ХОБЛ, но их стало не 4, а 12, поскольку учитывались частота обострений и спирометрия, то больные могли иметь либо много обострений, либо плохую спирограмму, либо и то и другое, и, соответственно, мало обострений, «хорошую спирограмму» и сочетание этих благоприятных признаков (типы A_1 , A_2 , A_3 и т. д. для B, C и D). Классификация ABCD создана эмпирически, на основании анализа литературы и мнения экспертов. Соответственно, и рекомендации по лечению оказались в значительной степени основанными на мнении экспертов, поскольку на тот момент деления больных на эти четыре или двенадцать подгрупп в клинических исследованиях не было. Таблица, отражающая тактику лечения ХОБЛ, согласно этим подгруппам, предусматривала терапию «первой линии, второй линии и альтернативу». Однако и эти группы определены экспертами эмпирически, без предварительной доказательной базы [30].

В 2014 г. (очередная редакция GOLD) терапия уже делилась на «рекомендуемую терапию первой линии, альтернативную терапию и другую возможную терапию», а в терапии появилось сочетание длительно действующих бронхолитиков двух классов, ставшее в последующие годы основой терапии стабильной ХОБЛ или «двойной длительной бронходилатацией». Таблица лечения стабильной ХОБЛ оставалась громоздкой, трудной для восприятия врачами общего профиля, терапевтами. Одновременно начался пересмотр позиции ИГКС в лечении ХОБЛ, что было связано с выявлением ряда нежелательных явлений и, в частности, повышением риска развития пневмонии [3].

Последний существенный пересмотр GOLD проведен в 2017 г., когда спирометрия была исключена из деления на группы ABCD. Функциональным диагностическим критерием ХОБЛ осталось $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ после пробы с бронхолитиком, снижение ОФВ_1 стало отдельным параметром в оценке степени вентилиционных нарушений, а деление на ABCD стало базироваться только на частоте обострений/госпитализаций и выраженности жалоб (вопросниках). В этой версии (сохранившейся в 2018 г.) простой и доступной стала схема выбора препаратов для лечения стабильной ХОБЛ согласно типам ABCD. Но возник парадокс – объем терапии бронхообструктивного синдрома перестал зависеть от степени выраженности обструкции (спирометрия исключена из таблицы выбора терапии) [31].

Проект Российских клинических рекомендаций, представленный на сайте Российского респираторного общества (РРО, www.spulmo.ru), не предусматривает деления больных на типы ABCD, но учитывает все ключевые предложения экспертов GOLD. Это представляется логичным и соответствует практике. Если деление по значениям ОФВ_1 давало сопоставимые по количеству подгруппы больных ХОБЛ, то при делении согласно GOLD 2017 г. преобладают больные самой тяжелой D груп-

пы, а группа С оказывается малочисленной. Важнейшей позицией, которая признана и закреплена во всем мире, является понимание GOLD как заболевания, отражающего два процесса – ХОБ и эмфизему легких. Быстрое создание и внедрение новых

препаратов разных классов позволяет проводить ориентированную на фенотипы и персонифицированную терапию больных ХОБЛ. Вполне очевидно, что учение о ХОБЛ и ее лечении будет и далее быстро развиваться.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах. – М.: Атмосфера, 2003. – 20 с.
2. Вотчал Б. Е., Писцов А. П., Набиуллин Ш. Н., Новиков А. Л., Чижевский М. А. Пневмотахометр. Описание изобретения к авт. свид. № 378238 (23.03.1971 г.). Дата опубликования описания 25.07.1973 г.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с., ил.
4. Давыдовский И. В. Тр. 4-го пленума больничного совета Наркомздрава СССР. Горький, 1944. – С. 122-130.
5. Евфимьевский В. П., Шергина Е. А. Роль обструкции мелких бронхов в патогенезе нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1985. – № 2. – С. 18-23.
6. Есипова И. К. Вопросы патологии хронических неспецифических воспалений легких. – М.: Медгиз, 1956.
7. Колганов М. С., Немеровский Л. И. Пневмотахометр. Описание изобретения к авт. свид. № 694179 (07.06.1976 г.). Дата опубликования описания 30.10.1979 г.
8. Нефедов В. Б., Евфимьевский В. П., Шергина Е. А. и др. Значение функциональных исследований в уточнении клинического диагноза туберкулеза легких // X Всесоюзный съезд фтизиатров: Тезисы докладов. Киев, 1986. – С. 363-364.
9. Респираторная медицина: в 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
10. Симоненко В. Б., Вологдин А. А. Борис Евгеньевич Вотчал – выдающийся терапевт, блестящий ученый, основатель клинической фармакологии в России (120-летию со дня рождения) // Клин. мед. – 2015. – № 12. – С. 70-73.
11. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2005. – 96 с.
12. Углов Ф. Г. Патогенез, клиника и лечение хронической пневмонии. – М., 1976.
13. Чучалин А. Г. История становления и развития пульмонологии в России // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 143-153.
14. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003. – 112 с.
15. Badham C. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess. 2nd ed. London: J. Callow. – 1814. – 168 pp.
16. Badham C. Observations on the inflammatory affections of the mucous membranes of the bronchi. – Callow: London, 1808.
17. Baillie M. The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi. – London: W. Blum R and Co. – 1793.
18. Bickerman H. A., Beck G. J., Barach A. L. The use of prednisone (Meticorten) in respiratory disease. II. Pulmonary emphysema and pulmonary fibrosis // J. Chronic Dis. – 1955. – Vol. 2, № 3. – P. 247-259.
19. Bonet T. Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoas Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans. – Geneva, 1679.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh v tablitsakh i skhemakh*. [Chronic obstructive pulmonary disease in tables and diagrams]. Moscow, Atmoshera Publ., 2003, 20 p.
2. Votchal B.E., Pistsov A.P., Nabiullin Sh.N., Novikov A.L., Chizhevskiy M.A. *Pnevnotakhometr*. [Pneumotachometer]. Description and author's certificate. no. 378238 (23.03.1971). Description published on 25.07.1973.
3. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Peresmotr 2014*. (Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Review of 2014). Belevskiy A.S., trans. and eds., Moscow, Rossiyskoye Respiratornoye Obschestvo Publ., 2014, 92 p.
4. Davydovskiy I.V. *Tr. 4-go plenuma bolnichnogo soveta Narkomzdrava SSSR*. [Abst. book of the 4th Hospital Council by USSR Health Committee]. Gorky, 1944, pp. 122-130.
5. Evfimevskiy V.P., Shergina E.A. Role of obstruction of bronchial tubes in pathogenesis of pulmonary gas exchange in tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 1985, no. 2, pp. 18-23. (In Russ.)
6. Esipova I.K. *Voprosy patologii khronicheskikh nespetsificheskikh vospaleniy legkikh*. [Issues of pathology of chronic non-specific pulmonary inflammations]. Moscow, Medgiz Publ., 1956.
7. Kolganov M.S., Nemerovskiy L.I. *Pnevnotakhometr*. [Pneumotachometer]. Description and author's certificate. no. 694179 (07.06.1976). Description published on 30.10.1979.
8. Nefedov V.B., Evfimevskiy V.P., Shergina E.A. et al. The value of functional tests when confirming clinical diagnosis of pulmonary tuberculosis. *X Vsesoyuzny S"ezd Ftiziatrov. Tезisy dokladov*. [X All-USSR Conference of TB Doctors. Abst. Book]. Kiev, 1986, pp. 363-364. (In Russ.)
9. *Respiratornaya meditsina: v 2 t.* [Respiratory medicine, 2 vol.]. A.G. Chuchalin, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, vol. 1, 800 p.
10. Simonenko V.B., Vologdin A.A. Boris E. Votchal is an outstanding general practitioner, brilliant researcher, founder of clinical pharmacology in Russia (celebrating his 120th anniversary). *Klin. Med.*, 2015, no. 12, pp. 70-73. (In Russ.)
11. *Standarty po diagnostike i lecheniyu bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh (ATS/ERS, peresmotr 2004 g.)* (Russ. Ed.: Standards of the diagnosis and management of patients with COPD (ATS/ERS, revision as of 2004). A.G. Chuchalin, eds. Moscow, Atmoshera Publ., 2005, 96 p.
12. Uglov F.G. *Patogenez, klinika i lechenie khronicheskoy pnevmonii*. [Pathogenesis, symptoms and management of chronic pneumonia]. Moscow, 1976,
13. Chuchalin A.G. The history of establishment and development of pulmonology in Russia. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 143-153. (In Russ.)
14. Shmelev E.I. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh*. [Chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow, 2003. 112 p.
15. Badham C. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess. 2nd ed. London, J. Callow. 1814, 168 p,
16. Badham C. Observations on the inflammatory affections of the mucous membranes of the bronchi. – Callow: London, 1808.
17. Baillie M. The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi. London, W. Blum R and Co. 1793.
18. Bickerman H.A., Beck G.J., Barach A.L. The use of prednisone (Meticorten) in respiratory disease. II. Pulmonary emphysema and pulmonary fibrosis. *J. Chronic Dis.*, 1955, vol. 2, no. 3, pp. 247-259.

20. Briscoe W. A., Nash E. S. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1965. - Vol. 121. - P. 706-722.
21. Burrows B., Niden A. H., Fletcher C. M., Jones N. L. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1964. - Vol. 90. - P. 14-27.
22. Christie R. V. Emphysema of the lungs (part II) // *BMJ.* - 1944. - P. 1-145.
23. Christie R. V. The lung volume and its subdivisions: I. Methods of measurement // *J. Clin. Invest.* - 1932. - Vol. 11. - P. 1099-1118.
24. Fletcher C. M. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium // *Thorax.* - 1959. - Vol. 14. - P. 286-299.
25. Fletcher C. M., Jones N. L., Burrows B., Niden A. H. American emphysema and British bronchitis. A standardised comparative study // *Amer. Rev. Resp. Dis.* - 1964. - Vol. 90. - P. 1-27.
26. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // *BMJ.* - 1977. - Vol. 1. - P. 1645-1648.
27. Gaensler E. A. Analysis of the ventilatory defect by timed vital capacity measurements // *Am. Rev. Tuberc.* - 1951. - Vol. 64. - P. 256-278.
28. Gaensler E. A., Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema. Preliminary report // *Am. Rev. Resp. Dis.* - 1959. - Vol. 50. - P. 185-193.
29. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report (Based on an April 1998 meeting). - 2001. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
30. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). - 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
31. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). - 2018. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
32. Hermannsen J. Untersuchungen uber die maximale Ventilationsgrosse (Atemgrenzwert) // *Z. ges. Exp. Med.* - 1933. - P. 130-137.
33. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view on establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer // *Med. Chir. Trans.* - 1846. - Vol. 29. - P. 137-252.
34. Klippe H. J., Kirsten D. 200 years of bronchitis - from 1808 to 2008 // *Pneumologie.* - 2009. - Vol. 63, № 4. - P. 228-230.
35. Laënnec R. T. H. A treatise on the diseases of the chest (English translation from the French). Preface and notes by Forbes J. - London: T and G Underwood. - 1821.
36. Laënnec R. T. H. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation (translated by John Forbes), 2nd ed. Underwood. - London, 1827.
37. Lee P. N., Fry J. S., Forey B. A. Trends in lung cancer, chronic obstructive lung disease, and emphysema death rates for England and Wales 1941-85 and their relation to trends in cigarette smoking // *Thorax.* - 1990. - Vol. 45, № 9. - P. 657-665.
38. Morgagni G. B. The seats and causes of disease. Investigated by anatomy; in five books, containing a great variety of dissections, with remarks. Translated by Alexander B., Miller A., Caldwell T. - London: Johnson and Payne. - 1769.
39. Muras O. Obstructive pulmonary diseases. Concept. Definition // *Torax.* - 1968. - Vol. 17, № 2. - P. 126-127.
40. Petty T. L. The history of COPD // *Intern. J. COPD.* - 2006. - Vol. 1, № 1. - P. 4-14.
41. Reed A. B. The history of radiation use in medicine // *J. Vasc. Surg.* - 2011. - Vol. 53, 1 Suppl. - P. 3S-5S.
42. Reid L. The pathology of emphysema // *Postgraduate Medicine.* - 1966. - Vol. 39, № 4. - P. 367-373.
43. Rudman I. E. Treatment of bronchospasm with isoproterenol syrup // *Pa. Med. J.* - 1960. Vol. 63. - P. 705-707.
44. Scadding J. G. Principles of definition in medicine with special reference to chronic bronchitis and emphysema // *Lancet.* - 1959. - Vol. 1 (7068). - P. 323-325.
45. Tiffeneau R., Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire // *Paris Med.* - 1947. - Vol. 133. - P. 624-628.
46. Watson R. A., Pride N. B. Early history of chronic obstructive pulmonary disease 1808-1980 // *COPD.* - 2016. - Vol. 13, № 2. - P. 262-273.
47. Wright B. M. A respiratory anemometer // *J. Physiol.* - 1955. - Vol. 127, № 2. - P. 25.
19. Bonet T. Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoa's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarumque Causas receditas revelans. Geneva, 1679.
20. Briscoe W.A., Nash E.S. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1965, vol. 121, pp. 706-722.
21. Burrows B., Niden A.H., Fletcher C.M., Jones N.L. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1964, vol. 90, pp. 14-27.
22. Christie R.V. Emphysema of the lungs (part II). *BMJ*, 1944, pp. 1-145.
23. Christie R.V. The lung volume and its subdivisions: I. Methods of measurement. *J. Clin. Invest.*, 1932, vol. 11, pp. 1099-1118.
24. Fletcher C.M. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: A report of the conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax*, 1959, vol. 14, pp. 286-299.
25. Fletcher C.M., Jones N.L., Burrows B., Niden A.H. American emphysema and British bronchitis. A standardised comparative study. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1964, vol. 90, pp. 1-27.
26. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, 1977, vol. 1, pp. 1645-1648.
27. Gaensler E.A. Analysis of the ventilatory defect by timed vital capacity measurements. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, vol. 64, pp. 256-278.
28. Gaensler E.A., Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema. Preliminary report. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1959, vol. 50, pp. 185-193.
29. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report (Based on an April 1998 meeting). 2001, Available from: <http://www.goldcopd.org/>
30. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011, Available from: <http://www.goldcopd.org/>
31. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018, Available from: <http://www.goldcopd.org/>
32. Hermannsen J. Untersuchungen uber die maximale Ventilationsgrosse (Atemgrenzwert). *Z. ges. Exp. Med.*, 1933, vol. 90, pp. 130-137.
33. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view on establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med. Chir. Trans.*, 1846, vol. 29, pp. 137-252.
34. Klippe H.J., Kirsten D. 200 years of bronchitis - from 1808 to 2008. *Pneumologie*, 2009, vol. 63, no. 4, pp. 228-230.
35. Laënnec R.T.H. A treatise on the diseases of the chest (English translation from the French). Preface and notes by Forbes J. London, T and G Underwood. 1821.
36. Laënnec R.T.H. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation (translated by John Forbes), 2nd ed. Underwood. London, 1827.
37. Lee P.N., Fry J.S., Forey B.A. Trends in lung cancer, chronic obstructive lung disease, and emphysema death rates for England and Wales 1941-85 and their relation to trends in cigarette smoking. *Thorax*, 1990, vol. 45, no. 9, pp. 657-665.
38. Morgagni G.B. The seats and causes of disease. Investigated by anatomy; in five books, containing a great variety of dissections, with remarks. Translated by Alexander B., Miller A., Caldwell T. London, Johnson and Payne. 1769.
39. Muras O. Obstructive pulmonary diseases. Concept. Definition. *Torax*, 1968, vol. 17, no. 2, pp. 126-127.
40. Petty T.L. The history of COPD. *Intern. J. COPD*, 2006, vol. 1, no. 1, pp. 4-14.
41. Reed A.B. The history of radiation use in medicine. *J. Vasc. Surg.*, 2011, vol. 53, 1 suppl. pp. 3S-5S.
42. Reid L. The pathology of emphysema. *Postgraduate Medicine*, 1966, vol. 39, no. 4, pp. 367-373.
43. Rudman I.E. Treatment of bronchospasm with isoproterenol syrup. *Pa. Med. J.*, 1960, vol. 63, pp. 705-707.
44. Scadding J.G. Principles of definition in medicine with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, 1959, vol. 1(7068), pp. 323-325.
45. Tiffeneau R., Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. *Paris Med.*, 1947, vol. 133, pp. 624-628.
46. Watson R.A., Pride N.B. Early history of chronic obstructive pulmonary disease 1808-1980. *COPD*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 262-273.

48. Yernault J. C. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961) // *Eur. Respir. J.* - 1997. - Vol. 10, № 12. - P. 2704-2710.
49. Yoshida M. General concepts and the history of chronic obstructive pulmonary disease // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. - 1990. - Vol. 28, № 3. - P. 390-398.
47. Wright B.M. A respiratory anemometer. *J. Physiol.*, 1955, vol. 127, no. 2, pp. 25.
48. Yernault J.C. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, no. 12, pp. 2704-2710.
49. Yoshida M. General concepts and the history of chronic obstructive pulmonary disease. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1990, vol. 28, no. 3, pp. 390-398.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
Тел.: 8 (9872) 96-25-99.

Визель Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: tatpulmo@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical University,
49, Butlerova St.,
Kazan, Tatarstan Republic, 420012
Phone: +7 (9872) 96-25-99.

Aleksandr A. Vizel

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: tatpulmo@mail.ru

Поступила 17.10.2018

Submitted as of 17.10.2018



РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Г. В. САНТАЛОВА¹, Е. А. БОРОДУЛИНА¹, Д. А. КУДЛАЙ², Д. С. БАДАЕВА¹, Б. Е. БОРОДУЛИН¹, Е. С. ГАСИЛИНА¹

¹ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, г. Самара, РФ

²ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ

Авторы обобщили публикации по риску развития туберкулеза при лечении ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Представлены подходы к оптимизации системы противотуберкулезных мероприятий у больных ревматическими заболеваниями: иммунодиагностика латентной туберкулезной инфекции и предупреждение развития туберкулеза у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, генно-инженерные биологические препараты, дети, иммунодиагностика

Для цитирования: Санталова Г. В., Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Бадаева Д. С., Бородулин Б. Е., Гасилина Е. С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 50-55. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55

RHEUMATIC DISEASES AND TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADULTS

G. V. SANTALOVA¹, E. A. BORODULINA¹, D. A. KUDLAY², D. S. BADAeva¹, B. E. BORODULIN¹, E. S. GASILINA¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The authors summarized publications on the risk to develop tuberculosis during the treatment of rheumatic diseases with genetically engineered biologic drugs. The article describes the approaches to optimization of tuberculosis control activities in patients with rheumatic diseases: immunodiagnostics of latent tuberculosis infection and prevention of tuberculosis disease in the patients receiving genetically engineered biological drugs.

Key words: rheumatoid arthritis, tuberculosis, latent tuberculosis infection, genetically engineered biologic drugs, children, immunologic tests

For citations: Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 50-55. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55

В начале XXI в. при быстром развитии медико-биологических научных направлений улучшилась диагностика аутоиммунных заболеваний и были разработаны инновационные методы лечения ревматических заболеваний (РЗ) с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1, 5, 6]. При этом появилась проблема в виде увеличения риска развития инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, у пациентов, получающих ГИБП [7, 17, 19, 22, 32]. Перед врачами встала задача ранней диагностики латентной туберкулезной инфекции и предупреждения развития туберкулеза у пациентов, получающих ГИБП. Появление инновационных диагностических тестов раннего выявления туберкулеза положительно повлияло на эффективность скрининга на туберкулез у детей и подростков [8, 38, 39].

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов неизвестной этиологии, со сложным патогенезом, отличающимся выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью [4, 11]. До конца XX в. прогноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) оставался малопредсказуемым, до 40% детей становились инвалидами, а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исхо-

дом, до 30% пациентов не отвечали на стандартную базисную иммуносупрессивную терапию [15, 23]. В XXI в. в практику вошло использование ГИБП, способных надежно подавить воспаление и прогрессирование деструкции суставов [5, 12].

Изменились стратегические подходы к лечению РА. Комитетом европейских экспертов были сформулированы принципы контролируемого лечения РА («Treatment to target», «T2T», «Лечение до достижения цели») [2, 30, 41]:

А. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача.

В. Первичная задача лечения больного РА – максимально длительное сохранение качества жизни путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации.

С. Подавление воспаления – наиболее важный путь к решению этой задачи.

Д. Лечение до достижения цели («Treatment to target») путем измерения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детско-подросткового населения. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%, чаще болеют девочки. Летальность – в пределах 0,5-1,0% [14, 35].

В раннем детском возрасте и при полиартикулярном суставном синдроме ЮИА наиболее часто встречаются нарушения роста и развития ребенка. Для ЮИА характерны ранняя инвалидизация, снижение качества жизни, причиной которых являются несвоевременная диагностика и, как следствие, неадекватность проводимого лечения [3]. Ухудшение качества жизни связано с прогрессирующей деструкцией суставов, выраженными внесуставными проявлениями у ряда больных, угрозой слепоты из-за тяжелого поражения глаз в исходе этого заболевания. РЗ относятся к числу распространенной и тяжелой патологии человека, инвалидизирующей пациентов, приводящей к уменьшению продолжительности жизни и требующей иммуносупрессивной терапии, в том числе при помощи ГИБП, оказывающих избирательное воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса [12, 13, 18].

ГИБП стали прорывом в ревматологии. В последние два десятилетия применение ГИБП позволило достичь радикального перелома в лечении ЮИА. Благодаря быстрому действию, они купируют воспаление и тормозят разрушение сустава. Препараты генной инженерии при РА признаны врачами золотым стандартом лечения [20]. ГИБП, так же как и глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, оказывают мощное воздействие на иммунную систему.

Классификация ГИБП:

1. Ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт.
2. Снижающие активность интерлейкинов: анакинра, тоцилизумаб, устекинумаб, канакинумаб.
3. Обладающие анти-В-клеточным эффектом: ритуксимаб, белимумаб.
4. Обладающие анти-Т-клеточным эффектом: абатацепт.
5. Ингибитор фосфодиэстеразы – апремиласт.

В России уже зарегистрированы все препараты, кроме апремиласта. Ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол) блокируют как растворимый, так и трансмембранный ФНО- α , а этанерцепт – только растворимый ФНО- α .

В детской практике при ЮИА чаще применяются ингибитор интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибитор фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) – этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт [4, 22, 23, 26].

Лечение иФНО- α не рекомендуется начинать или следует прекратить при возникновении серьезных инфекций, таких как септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, сепсис, системная грибковая инфекция, листериоз или микобактериальные инфекции [9]. Применение этих препаратов ассоциируется и с риском развития оппортунистических инфекций (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также с повышенным риском реактивации любой латентной инфекции. Помимо

этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом [14, 20, 32]. Канадские ученые установили высокую частоту туберкулеза у больных РА, подтвердив важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [29]. Возможно развитие аллергических реакций и на сами ГИБП. Биологическая терапия способна запускать иммунопатологические процессы по принципу триггерного механизма, лежащие в основе РЗ [6].

Дети и подростки с нарушениями противоинфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными, иммунопролиферативными синдромами уже многие годы составляют группу риска по туберкулезу [16]. Проблема возникновения активного туберкулеза у ревматологических больных актуальна для России. Взаимное влияние различных по этиологии заболеваний, когда лечение одного провоцирует активность другого, необходимо изучать в период разработки и внедрения новых инновационных подходов к лечению [8, 36]. По мнению многих авторов, применение больших доз кортикостероидов и особенно ингибиторов ФНО- α провоцирует развитие активного туберкулеза [21, 33, 34].

По данным регистров разных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии иФНО- α в десятки раз [25, 26, 35]. В противоинфекционном иммунитете ФНО- α играет важную роль как ключевой медиатор гранулематозного воспаления, путем индукции апоптоза инфицированных клеток он обеспечивает контроль туберкулезной инфекции в организме человека [7, 17, 19]. Ряд авторов в своих работах приводят данные о том, что на фоне нарастающего применения инфликсимаба у больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза [27, 31]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО- α возросла в 6,2 раза [28, 31]. В Британском регистре биологических препаратов представлены данные о диагностике активной туберкулезной инфекции у 40 больных, получавших иФНО- α [26]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО- α . Кроме приема препарата, другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО- α и проживание в эндемичном регионе [41]. Анализ базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) показал, что на фоне активного внедрения интерферонов в лечение больных РА частота туберкулеза среди них увеличилась в 4 раза [31]. В рандомизированных клинических исследованиях ингибиторов ФНО- α , проведенных в НИИ ревматологии

(Москва, 2010), из 3 280 пролеченных больных у 27 выявлен туберкулез, из них 14 получали инфликсимаб, а 13 – адалимумаб [20].

Считается, что на ранних этапах лечения иФНО- α происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – развитие туберкулезной инфекции *de novo*, что может создавать трудности в лечении туберкулеза [6].

Все это демонстрирует необходимость обследования пациентов, которым планируется лечение биологическими препаратами, для исключения латентной туберкулезной инфекции. В литературе обсуждаются вопросы эффективности профилактического приема противотуберкулезных препаратов у пациентов, лечащихся иФНО- α [34].

Расширение показаний к применению терапии ГИБП, появление новых препаратов этого класса и значительный рост числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, формирует новую группу высокого риска развития туберкулеза. Ревматологами и фтизиатрами разрабатываются мероприятия по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [7, 30, 40, 41]. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании.

Формирование группы риска заболевания туберкулезом среди детей, больных РЗ, требует особых подходов [4, 11, 41].

Актуальным является вопрос о частоте инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) детей в предшествующий развитию РЗ период [10]. В работе Тещенкова А. В. и др. (2016 г.) определена частота инфицирования МБТ 50 детей до возникновения и на фоне течения РА путем иммунодиагностики (проба Манту и проба с диаскинтестом) и компьютерной томографии органов грудной клетки. До развития РА имели латентную туберкулезную инфекцию (средний срок 3,5 года) около 33% обследованных, еще 40% добавились к ним на фоне течения и лечения РА. Достоверных различий по частоте возникновения латентной туберкулезной инфекции у детей с РА в зависимости от проводимой терапии не установлено. Средний срок возникновения латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РА составил $2,8 \pm 0,8$ года [24]. Сербские исследователи также рекомендуют обследовать всех детей с ЮИА на туберкулез до назначения ГИБП [30].

Всем детям, получающим ГИБП, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и

перед началом биологической терапии. Результат традиционной туберкулиновой пробы у больных РА может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. Туберкулиновый кожный тест, широко применяемый для диагностики латентной туберкулезной инфекции, зависит от функционального состояния Т-клеток. Нарушение его при РА приводит к развитию ложной реакции, что убедительно было доказано перуанскими учеными: 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ($p < 0,01$) имели отрицательную реакцию на туберкулиновую пробу [19].

За последнее десятилетие в педиатрическую сеть поступили новые диагностические тесты [8, 16, 37]. Российскими учеными разработан тест, основанный на антигенной специфичности Т-клеточного ответа, – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест для кожных проб). У больных РА этот тест оказался более специфичным и более чувствительным, чем традиционный туберкулиновый тест. На него не влияет наличие у пациента вакцинации БЦЖ и большинства микобактериозов. Считается, что его использование значительно уменьшит как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии у пациентов, получающих лечение иФНО- α [36, 37]. По данным Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом [7], на этапе скрининга туберкулеза проба с диаскинтестом оказалась положительной лишь у 36,4% больных РЗ с положительной пробой Манту. Получение отрицательных результатов при пробе с ДСТ позволило воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии при лечении ГИБП более чем у 80% больных (при условии регулярного повторения пробы с ДСТ каждые 6 мес.) [7].

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о факторах риска развития туберкулезной инфекции у больных РЗ и о течении РЗ на фоне инфицирования МБТ остается до конца не изученным. Необходима обоснованная информация по использованию новых диагностических методов, выбору препаратов и срокам лечения латентной туберкулезной инфекции, по тактике дальнейшего наблюдения детей с сочетанной патологией.

Рост числа больных с РЗ, длительно, а иногда пожизненно получающих ГИБП, формирует новую группу риска по туберкулезу, нуждающуюся в регулярном мониторинге латентной туберкулезной инфекции. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего проведения сравнительных исследований для изучения взаимодействия туберкулезной инфекции и РЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенов М. В., Пятых Е. А. Возможности использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. – № 2-3. – С. 396-398.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. – 2010. – № 9 (6). – С. 78-104.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // *Лечащий врач*. – 2011. – № 8. – С. 4-89.
- Баранов А. А., Алексеева Е. И. Детская ревматология. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 120 с.
- Баранов А. А., Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Денисова Р. В., Чистякова Е. Г. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии // *Вопросы современной педиатрии*. – 2011. – № 1. – С. 5-16.
- Белов Б. С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – № 52 (3). – С. 322-330.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туб. и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
- Бородулина Е. А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2017. – № 2 (49). – С. 29-33.
- Вахлярская С. С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетиламикофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 161 с.
- Волчкова И. Л., Спиваковский Ю. М., Казимирова Н. Е., Панкратова Л. Э. Дифференцированный подход к превентивной терапии инфицированных туберкулезом детей и подростков с ювенильным ревматоидным артритом // *Туб. и болезни легких*. – 2015. – № 5. – С. 65-66.
- Геппе Н. А., Подчерняева Н. С., Лыскина Г. А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с.
- Давыдова М. А. Развитие и прогноз деструктивных изменений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы практической педиатрии*. – 2017. – № 12 (3). – С. 46-53.
- Давыдова М. А., Санталова Г. В., Стадлер Е. Р., Гасилина Е. С. Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. – 2017. – № 16 (6). – С. 502-508.
- Жолобова Е. С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение) // *РМЖ*. – 2012. – № 30. – С. 1514.
- Жолобова Е. С., Конопелько О. Ю., Розвадовская О. С., Ельяшевич В. Я., Николаева М. Н. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – № 51 (1). – С. 44-47.
- Михеева И. В., Бурдова Е. Ю., Мельникова А. А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2016. – № 15 (3). – С. 41-44.
- Насонов Е. Л., Козлов Р. С., Якушин С. Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2006. – № 4. – С. 1-11.
- Нероев В. В., Катаргина Л. А., Денисова Е. В., Старикова А. В., Любимова Н. В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // *Научно-практическая ревматология*. – 2012. – № 53 (4). – С. 91-95.
- Тещенков А. В., Шумилов П. В., Мякишева Т. В., Авдеева Т. Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2016. – № 15 (4). – С. 64-71.
- Чичасова Н. В., Насонов Е. Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите // *Современная ревматология*. – 2010. – № 1 (10). – С. 46-58.

REFERENCES

- Aksenov M.V., Pyatykh E.A. Potential use of genetically engineered biologic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyy Studencheskiy Nauchny Vestnik*, 2015, no. 2-3, pp. 396-398. (In Russ.)
- Alekseeva E.I., Bzarova T.M. Procedure for diagnostics and treatment of juvenile arthritis. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2010, no. 9 (6), pp. 78-104. (In Russ.)
- Alekseeva E.I., Bzarova T.M. Juvenile arthritis: possibilities of medicamentous and non-medicamentous treatment at the modern stage. *Lechaschy Vrach*, 2011, no. 8, pp. 4-89. (In Russ.)
- Baranov A.A., Alekseeva E.I. *Detskaya revmatologiya. Yuvenilnyy artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov*. [Children rheumatology. Juvenile arthritis: clinical recommendations for pediatricians]. Moscow, Peditr Publ., 2013, 120 p.
- Baranov A.A., Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Biological therapy in pediatric rheumatology. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, no. 1, pp. 5-16. (In Russ.)
- Belov B.S. Therapy with genetically engineering biologic drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, no. 52 (3), pp. 322-330. (In Russ.)
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. Screening and monitoring of tuberculosis infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
- Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection. Contemporary recommendations. *Allergologiya i Immunologiya v Pediatrii*, 2017, no. 2 (49), pp. 29-33.
- Vakhlyarskaya S.S. *Analiz effektivnosti antagonista nekroza opukholey (adalimumaba) i mofetilamikofofenolata v kompleksnoy terapii yuvenilnogo revmatoidnogo artrita*. Diss. kand. med. nauk. [Analysis of the tumor necrosis antagonist (adalimumab) and mycophenolatis mofetilum efficacy in the comprehensive treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 161 p.
- Volchkova I.L., Spivakovskiy Yu.M., Kazimirova N.E., Pankratova L.E. Differentiated approach to preventive treatment of children and adolescents infected with tuberculosis and suffering from juvenile rheumatoid arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 65-66. (In Russ.)
- Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. *Rukovodstvo po detskoy revmatologii*. [Children rheumatology guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 720 p.
- Davydova M.A. Development and prognosis of destructive joint changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2017, no. 12 (3), pp. 46-53. (In Russ.)
- Davydova M.A., Santalova G.V., Stadler E.R., Gasilina E.S. Dynamics in destructive changes of joints in case of juvenile idiopathic arthritis in children who received methotrexate or a combination of methotrexate and tocilizumab: a cohort study. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2017, no. 16 (6), pp. 502-508. (In Russ.)
- Zholobova E.S. The systemic form of juvenile idiopathic arthritis (diagnosis and treatment). *RMJ*, 2012, no. 30, pp. 1514. (In Russ.)
- Zholobova E.S., Konopelko O.Yu., Rozvadovskaya O.S., Elyashevich V.Ya., Nikolaeva M.N. Etanercept in the real clinical practice when treating patients with active juvenile idiopathic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2013, no. 51 (1), pp. 44-47. (In Russ.)
- Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Melnikova A.A. Comparative evaluation of allergen diagnostics of tuberculosis in children. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2016, no. 15 (3), pp. 41-44. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2006, no. 4, pp. 1-11. (In Russ.)
- Neroev V.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Lyubimova N.V. The effectiveness of genetic engineering biological agents in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2012, no. 53 (4), pp. 91-95. (In Russ.)
- Teshchenkov A.V., Shumilov P.V., Myakisheva T.V., Avdeeva T.G. The development and course of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis. *Vestnik Smolenskoй Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, no. 15 (4), pp. 64-71. (In Russ.)
- Chichasova N.V., Nasonov E.L. The safety of using genetically engineering biologic drugs for treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2010, no. 1 (10), pp. 46-58. (In Russ.)

21. Шилова Т. В., Пищальников А. Ю., Волосников Д. К., Колядина Н. А. Значение распределения антигенов HLA I класса у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2013. – № 2. – С. 126-128.
22. Щаднева С. И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматических заболеваний // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 3-8.
23. Alexeeva E. I., Valieva S. I., Bzarova T. M., Semikina E. L., Isaeva K. B., Lisitsyn A. O. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – № 30. – P. 1163-1172.
24. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis – a case report // *Intern. J. Clin. Rheumatology*. – 2008. – № 35 (9). – P. 1897-1898.
25. Burst D., Keystone E., Kirkham B., Breedveld F., Burmester G., De Benedetti F. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2008. – № 67. – P. 2-25.
26. Dixon W. G., Hyrich K. L., Watson K. D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2010. – № 69 (3). – P. 522-528.
27. Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases 2005 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (4). – P. 2-14.
28. Gomez-Reino J. J., Carmona L., Valverde V. R. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report // *Arthritis & Rheumatology*. – 2003. – № 48 (8). – P. 2122-2127.
29. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – № 11. – P. 216.
30. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis // *Intern. J. Clinical Rheumatology*. – 2011. – № 6 (3). – P. 1-19.
31. Keane J., Gershon S., Wise R. P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *New Eng. J. Medicine*. – 2001. – № 345 (15). – P. 1098-1104.
32. Kroesen S., Widmer A. F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy // *Rheumatology*. – 2003. – № 42. – P. 617-621.
33. Marie I., Hachulla E., Cherin P., Hellot M.-F., Herson S., Levesque H. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis // *Arthritis & Rheumatology*. – 2005. – № 53 (2). – P. 155-165.
34. Parra R. J., Ortego C. N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid // *Intern. J. Clin. Rheumatology*. – 2003. – № 30. – P. 1657-1658.
35. Saay K., Teny G., Patkar X. Recommendations for Lite use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drug' in rheumatoid arihrius // *Arthr. Care Research*. – 2018. – № 59. – P. 762-781.
36. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – Suppl. 62. – P. A2733.
37. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № S59. – P. A4524.
38. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
39. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
40. Smolen J. S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2017. – № 76 (6). – P. 960-977.
21. Shilova T.V., Pischalnikov A.Yu., Volosnikov D.K., Kolyadina N.A. The value of distribution of HLA class I antigens in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskiy Vestnik Yuzhnogo Urala*, 2013, no. 2, pp. 126-128. (In Russ.)
22. Schadneva S.I. Genetically engineered biologic drugs in the treatment of rheumatic diseases. *Zabaykalskiy Meditsinskiy Journal*, 2016, no. 2, pp. 3-8. (In Russ.)
23. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2011, no. 30, pp. 1163-1172.
24. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis – a case report. *Intern. J. Clin. Rheumatology*, 2008, no. 35 (9), pp. 1897-1898.
25. Burst D., Keystone E., Kirkham B., Breedveld F., Burmester G., De Benedetti F. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann. Rheumatic Diseases*, 2008, no. 67, pp. 2-25.
26. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheumatic Diseases*, 2010, no. 69 (3), pp. 522-528.
27. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases 2005. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, no. 64 (4), pp. 2-14.
28. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis & Rheumatology*, 2003, no. 48 (8), pp. 2122-2127.
29. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, no. 11, pp. 216.
30. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis. *Intern. J. Clinical Rheumatology*, 2011, no. 6 (3), pp. 1-19.
31. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Eng. J. Medicine*, 2001, no. 345 (15), pp. 1098-1104.
32. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*, 2003, no. 42, pp. 617-621.
33. Marie I., Hachulla E., Cherin P., Hellot M.-F., Herson S., Levesque H. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatology*, 2005, no. 53 (2), pp. 155-165.
34. Parra R.J., Ortego C.N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *Intern. J. Clin. Rheumatology*, 2003, no. 30, pp. 1657-1658.
35. Saay K., Teny G., Patkar X. Recommendations for Lite use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drug' in rheumatoid arihrius. *Arthr. Care Research*, 2018, no. 59, pp. 762-781.
36. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, suppl. 62, pp. A2733.
37. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, pp. A4524.
38. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
39. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
40. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheumatic Diseases*, 2017, no. 76 (6), pp. 960-977.

41. Tubach F, Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry // *Arthritis & Rheumatology*. – 2009. – № 60 (7). – P. 1884-1894.
41. Tubach F, Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis & Rheumatology*, 2009, no. 60 (7), pp. 1884-1894.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Тел.: 8 (846) 332-57-35.

Санталова Галина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии.
E-mail: galina.santalova@mail.ru

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Бадаева Дарья Сергеевна

клинический ординатор 1-го года обучения кафедры
факультетской педиатрии.
E-mail: bdar1@yandex.ru

Бородулин Борис Евгеньевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Гасилина Елена Станиславовна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских инфекций.
E-mail: gasilinaes@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
экономики и маркетинга в здравоохранении.
115552, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 24.

FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University,
89, Chapayevskaya St., Samara, 443099
Phone: +7 (846) 332-57-35.

Galina V. Santalova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Pediatrics Department.
Email: galina.santalova@mail.ru

Elena A. Borodulina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: borodulinbe@yandex.ru

Darya S. Badaeva

Resident of the 1st Year of Training of Faculty Pediatrics
Department.
Email: bdar1@yandex.ru

Boris E. Borodulin

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: borodulinbe@yandex.ru

Elena S. Gasilina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children Infections Department.
Email: gasilinaes@mail.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute
by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Healthcare Economy and Marketing Department.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552

Поступила 15.02.2019

Submitted as of 15.02.2019



ТУБЕРКУЛЕЗ КИШЕЧНИКА С ПЕРФОРАЦИЕЙ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИЛИАРНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О. В. ВЕЛИКАЯ, Н. А. СТОГОВА, О. С. МАРТЫШОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

Приведен клинический случай посмертной диагностики генерализованного туберкулеза в фазе прогрессирования с поражением легких (мелкоочаговый диссеминированный туберкулез легких), селезенки, почек, надпочечников, сердца, кишечника (инфильтративно-язвенный туберкулез терминального отдела подвздошной кишки), развившийся на фоне длительного приема глюкокортикостероидов по поводу хронической надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: генерализованный туберкулез, глюкокортикостероиды, хроническая надпочечниковая недостаточность

Для цитирования: Великая О. В., Стогова Н. А., Мартышова О. С. Туберкулез кишечника с перфорацией как манифестация генерализованного милиарного туберкулеза у пациентки с хронической надпочечниковой недостаточностью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 56-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-56-61

TUBERCULOSIS COLITIS WITH PERFORATION AS A MANIFESTATION OF GENERALIZED MILIARY TUBERCULOSIS IN THE FEMALE PATIENT WITH CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY

O. V. VELIKAYA, N. A. STOGOVA, O. S. MARTYSHOVA

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

The article describes a clinical case of post mortem diagnostics of progressing generalized tuberculosis (microfocal disseminated pulmonary tuberculosis) of spleen, kidneys, adrenal glands, heart, and intestine (infiltrate ulcerative tuberculosis of terminal ileum), developed during continuous treatment with glucocorticosteroids due to chronic adrenal insufficiency.

Key words: generalized tuberculosis, glucocorticosteroids, chronic adrenal insufficiency

For citations: Velikaya O.V., Stogova N.A., Martyshova O.S. Tuberculosis colitis with perforation as a manifestation of generalized miliary tuberculosis in the female patient with chronic adrenal insufficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 56-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-56-61

Милиарный туберкулез – форма, которая характеризуется острым течением с быстрой гематогенной диссеминацией (генерализацией) и поражением нескольких органов и тканей. В течение последних трех десятилетий частоту генерализованного туберкулеза увеличивает эпидемия ВИЧ-инфекции, достигая 17,9% среди больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции [2]. Этому же способствует увеличение числа больных с иммуносупрессией, вызванной использованием биологических препаратов и иммунодепрессантов для лечения различных болезней и состояний при трансплантации органов и длительном гемодиализе [1, 3, 9, 10].

Диагностика милиарного туберкулеза в общей лечебной сети представляется достаточно сложной в связи с многообразием симптомов из-за наличия внелегочных локализаций туберкулезного процесса, которые имитируют неспецифические заболевания сердца, печени, почек, кишечника, мочеполовой системы, кожи, глаз и других органов. Описан случай милиарного туберкулеза с клиническими проявлениями, похожими на системную красную волчанку, включая язвы слизистой полости рта, полисерозит, протеинурию и повышенные титры аутоанти-

тел [10]. Опубликованы случаи нетипичного начала милиарного туберкулеза, когда на первый план выступали симптомы туберкулезного поражения плевры [5], тромбоза селезеночной вены [13], поражения кожи [8, 16], мозговых оболочек [6]. Трудности диагностики и острое течение милиарного туберкулеза приводят к высокой летальности больных [4]. Нередко установление диагноза происходит только на аутопсии [15]. Туберкулез кишечника при милиарном туберкулезе в последние годы в связи с применением противотуберкулезных препаратов встречается редко, а перфорация – крайне редко, но в литературе имеются единичные сообщения о таких наблюдениях [7, 11, 12, 14].

Приводим клиническое наблюдение генерализованного милиарного туберкулеза с поражением тонкого кишечника с перфорацией стенки кишки, при котором симптомы имитировали кишечную непроходимость.

Пациентка Ч. 60 лет (1957 года рождения), инвалид II группы по общему заболеванию, жительница сельского района Воронежской области, поступила в центральную районную больницу по направлению терапевта 18 октября 2017 г. с подозрением на

обострение хронического холецистита и панкреатита. Была рекомендована консультация хирурга. Больная предъявляла жалобы на боли в животе, тошноту, сухость во рту, жидкий стул, потерю массы тела. Из анамнеза заболевания: ухудшение самочувствия отмечалось в течение 5 дней, когда появились вышеперечисленные жалобы. Из анамнеза жизни: туберкулезом ранее не болела, страдает хронической надпочечниковой недостаточностью в течение 29 лет, постоянно принимает преднизолон в дозе 30 мг в 1 сут. При поступлении в стационар состояние больной тяжелое, сознание заторможено, цианоз губ, выраженная одышка при разговоре, число дыханий 24 в 1 мин, температура тела 37,1°C. Пульс 124 удара в 1 мин, артериальное давление (АД) 80/45 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, приглушены. В легких при аускультации дыхание ослаблено в нижних отделах справа, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот резко болезненный в правом подреберье и правой подвздошной области. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край острый, болезненный при пальпации. Голени пастозны. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 19.10.2017 г. (рис.) выявлено снижение прозрачности легочной ткани за счет диффузного пневмосклероза. В нижнем отделе справа визуализируется инфильтративное затемнение. Корни легких не дифференцируются, прикорневое обогащение легочного рисунка за счет фиброза. Диафрагмальные синусы свободны, купол диафрагмы расположен обычно. Тень сердца расширена в обе стороны в равной степени. Заключение: рентгенологическая картина правосторонней нижнедолевой пневмонии. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости: снижение газонаполнения петель кишечника. Общий анализ крови: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты – $3,09 \times 10^{12}$ / л, тромбоциты – $185,0 \times 10^3$ / л, лейкоциты – $10,0 \times 10^9$ / л, сегментоядерные – 90,4%, лимфоциты – 7,4%, моноциты – 2,2%, СОЭ – 3 мм/ч. Общий анализ мочи: светло-желтая, мутная, белок – 0,20 г/л, эпителий – 6-8, лейкоциты – 8-12, эритроциты – 2-3, гиалиновые цилиндры – 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,1 ммоль/л, билирубин общий – 42,1 мкмоль/л, АСАТ – 29,2 ед/л, АЛАТ – 15,1 ед/л, общий белок – 46,6 г/л, креатинин – 61 мкмоль/л, мочевины – 7,7 ммоль/л, триглицериды – 1,21 ммоль/л, холестерин – 1,8 ммоль/л. На электрокардиограмме определялись синусовая тахикардия, горизонтальное положение электрической оси сердца и диффузные изменения миокарда левого желудочка.

В связи с выявленными изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки больная осмотрена пульмонологом, установлен диагноз: внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести, дыхательная недостаточность II степени. Рекомендовано стационар-

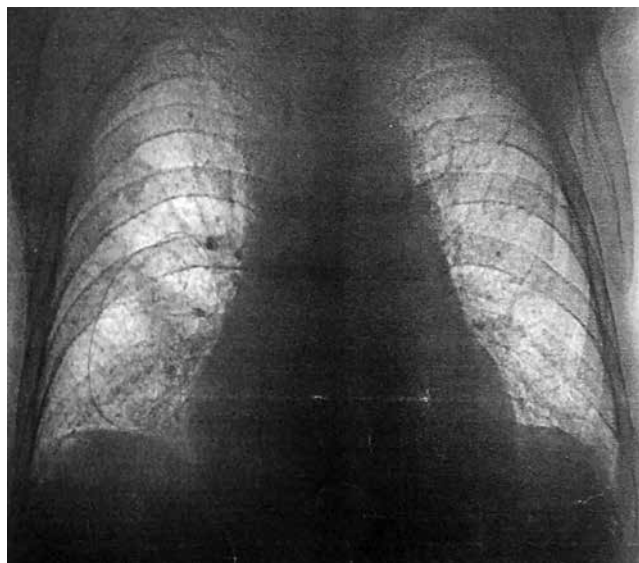


Рис. Обзорная рентгенограмма пациентки Ч. в прямой передней проекции (описание в тексте)

Fig. Plain X-ray of Patient Ch., frontal anterior view (described in the text)

ное лечение в терапевтическом отделении, назначено: цефтриаксон 2,0 г внутривенно 1 раз в 1 сут, аскорбиновая кислота, раствор Рингера – Локка внутривенно. Консультирована эндокринологом 19.10.2017 г., диагноз «хроническая надпочечниковая недостаточность». Рекомендовано внутривенное введение дексаметазона 8 мг в 1 сут. На фоне лечения температура тела нормализовалась через 1 сут, однако общее состояние больной оставалось прежним, болевой синдром в области живота сохранялся. 20.10.2017 г. больную осмотрел хирург, который заподозрил наличие хронической кишечной непроходимости и рекомендовал провести ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). Заключение УЗИ: признаки острого холецистита, гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, спленомегалия, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Результаты ФГДС: признаки обострения хронического гастрита, дуоденогастральный рефлюкс.

21.10.2017 г. больная осмотрена заведующим хирургическим отделением. Она предъявляла жалобы на усиление болей в животе, вздутие, задержку газов. Общее состояние оставалось тяжелым, сознание сохранено, кожные покровы бледные, одышка в покое, число дыханий 26 в 1 мин. Пульс 92 удара в 1 мин, АД 110 / 70 мм рт. ст. Язык сухой, живот вздут, ограниченно участвует в акте дыхания, при пальпации напряженный и резко болезненный в правой половине, положительные симптомы раздражения брюшины. Перистальтика кишечника не выслушивалась, определялось нечеткое притупление перкуторного звука в отлогах местах. Газы не отходили, стула не было. Заключение хирурга: кишечная непроходимость, перитонит, спаечная

болезнь брюшной полости. Больной показана экстренная операция – лапаротомия, ревизия брюшной полости.

21.10.2017 г. под эндотрахеальным наркозом произведена нижнесрединная лапаротомия. Выделено около 1 л мутно-желтоватого выпота с хлопьями фибрина. При ревизии обнаружены перфоративное отверстие и линейный некроз стенки кишки размером $1,5 \times 0,3$ см. Петли кишечника были незначительно раздуты, слегка гиперемированы. Проведена резекция участка подвздошной кишки с перфорацией в пределах здоровых тканей. Наложен анастомоз конец в конец. Установлен дренаж.

После операции до 23.10.2017 г. больная находилась в палате интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня гемоглобина крови до 87 г/л, в связи с чем переливали свежезамороженную плазму и эритроцитарную массу. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки от 23.10.2017 г.: диффузное обогащение и деформация легочного рисунка. Корни легких отчетливо не дифференцируются, расширены. Прикорневое обогащение рисунка с интерстициальной инфильтрацией. Диафрагмальные синусы свободные. Тень сердца резко расширена в обе стороны. Аорта уплотнена. Заключение: рентгенологическая картина может соответствовать застойным явлениям на фоне сердечной патологии, не исключена двусторонняя пневмония. 24.10.2017 г. больная была переведена в общую палату. Состояние ее сохранялось тяжелым, но температура тела оставалась нормальной. Предъявляла жалобы на боли в животе, тошноту и сухость во рту. Пульс 90 ударов в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. В легких при аускультации дыхание ослабленное, единичные влажные хрипы в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные. Живот умеренно вздут, ограниченно участвует в акте дыхания, при пальпации напряженный, болезненный. Перистальтика кишечника ослабленная, газы отходят, стул самостоятельный. По дренажу выделилось 500 мл асцитической жидкости. С 26.10.2017 г. отмечалось постепенное нарастание одышки. 28.10.2017 г. в 10 ч утра состояние больного резко ухудшилось. Беспокоили выраженная одышка и резкая общая слабость. При осмотре определялся акроцианоз. Частота дыханий 26 в 1 мин. Пульс 86 ударов в 1 мин слабого наполнения, АД 80/40 мм рт. ст. В легких справа ниже угла лопатки было выявлено притупление перкуторного звука, при аускультации там же дыхание не прослушивалось. Живот был незначительно вздут, при пальпации мягкий. По дренажу выделилось около 500 мл асцитической жидкости. Диагностирован выпот в правой плевральной полости. Произведена плевральная пункция, удалено 400,0 мл серозно-геморрагического экссудата, установлен дренаж по Бюлау. Пульсоксиметрия – 78%. В связи с тяжестью состояния больная переведена в отделение интен-

сивной терапии. Дыхание с помощью ИВЛ, медикаментозный сон. Гемодинамика поддерживалась вазопрессорными аминами. Несмотря на проводимое лечение при явлениях нарастающей декомпенсации сердечной деятельности, 28.10.2017 г. у пациентки наступила остановка сердца, констатирована смерть.

30.10.2017 г. получены результаты гистологического исследования операционного материала. Представлен отрезок тонкой кишки. В стенке кишки отмечается воспалительная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация со значительной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Местами со стороны слизистой определяются участки изъязвления, покрытые некротическими массами. На дне и краях изъязвления определяются очаги некроза, загруженные клеточным детритом. Местами зоны некроза распространяются на всю толщину стенки. На этом фоне в различных слоях стенки кишки определяются эпителиоидно-клеточные гранулемы с многоядерными клетками типа Пирогова – Лангханса. При окраске по Цилю – Нильсену обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Заключение: морфологическая картина язвенного туберкулеза тонкой кишки.

Результаты аутопсии. Органы дыхания: слизистая оболочка трахеи и бронхов серо-желтого цвета, отечная с точечными кровоизлияниями. На плевре наложения фибрина, точечные кровоизлияния. Легкие плотной консистенции, безвоздушные, на разрезе – ткань желто-красного цвета с мелкими белесоватыми участками по всем полям. Прикорневые, паратрахеальные лимфатические узлы черные дряблые, с мелкими белесоватыми участками по всем полям. Органы кровообращения: сердце массой 280,0 г, массивные наложения фибрина толщиной до 1 см, «волосатое сердце». В полости перикарда – около 1 л мутной зеленоватой жидкости. Сердечная мышца дряблая, серо-красного цвета. Эндокард шероховатый, серо-желтого цвета. Миокард дряблый, серо-красного цвета с мелкими белесоватыми участками. Створки клапанов сердца тонкие, подвижные, прозрачные. В почках – кровоизлияния. Надпочечники дисковидной формы, корковый слой желтый, мозговой коричневый. Печень – масса 1 кг, гладкая, блестящая с наложениями фибрина, на разрезе желто-красного цвета, однородной консистенции. Слизистая кишечника гладкая, на серозной оболочке наложения фибрина. По остальным органам – без видимой патологии.

Микроскопическое описание: в легких определяются диффузное венозное полнокровие, участки альвеолярной эмфиземы. На этом фоне видны многочисленные субмилиарные бугорки, построенные из эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса. В центре многих бугорков имеются очаги казеозного некроза. Сердце – в миокарде выражен интерстициальный отек и липофусциноз кардиомиоцитов. Субэпикардальная клетчатка инфильтрирована лимфоцитами

с примесью плазмочитов и нейтрофилов, пропитана фибрином. На этом фоне определяются разнотипные очаги казеозного некроза, практически без эпителиоидно-клеточной реакции, но с единичными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса по периферии. При окраске по Цилю – Нильсену в них обнаружены многочисленные КУМ. В ткани печени многочисленные центрилобулярные и мостовидные некрозы гепатоцитов. Сохранившиеся гепатоциты находятся в состоянии крупновакуольной жировой дистрофии. Портальные тракты местами расширены, фиброзированы с нерезко выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. На этом фоне в ткани печени определяются множественные субмилиарные бугорки, состоящие из лимфоцитов, эпителиоидных клеток и единичных гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса. В некоторых из них имеются центральные очаги некроза. При окраске по Цилю – Нильсену в них обнаружены единичные КУМ. Почки – слабовыраженное полнокровие, выраженная белковая дистрофия извитых канальцев вплоть до некробиоза и некроза. На этом фоне в почках многочисленные субмилиарные бугорки, представленные мелкими очагами некроза, местами с примесью распадающихся лейкоцитов, окруженных эпителиоидно-клеточным валом с примесью лимфоцитов и единичными многоядерными клетками Пирогова – Лангханса. При окраске по Цилю – Нильсену в них обнаружены многочисленные КУМ. Селезенка – в состоянии тотального трупного изменения. Поджелудочная железа обычного строения, со слабовыраженным фиброзом и липоматозом. Брюшина диффузно инфильтрирована лимфоцитами. На поверхности брюшины фибринозные наложения, инфильтрированные лимфоцитами с примесью нейтрофилов, на этом фоне определяются участки разрастания грануляционной ткани и субмилиарные бугорки, состоящие из очагов некроза, нагруженных распадающимися нейтрофилами с примесью гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса. При окраске по Цилю – Нильсену в них обнаружены многочисленные КУМ. В ткани надпочечников на фоне проявлений аутолиза определяются крупные сливающиеся очаги казеозного некроза, частично нагруженные ядерным детритом, окруженные лимфоцитарным валом. При окраске по Цилю – Нильсену в них обнаружены многочисленные КУМ. Кишечник – слизистая оболочка с десквамацией эпителия ворсинок, в подслизистом слое полнокровие сосудов. На серозной оболочке местами видны наложения фибрина с обилием нейтрофильных гранулоцитов. Заключение: морфологическая картина генерализованного милиар-

ного туберкулеза с образованием преимущественно субмилиарных бугорков в легких, печени, почках, надпочечниках, брюшине, эпикарде. Фибринозный перикардит, фибринозно-гнойный перитонит, хронический гепатит и стеатоз печени, множественные некрозы печени, очаговая пневмония.

Патолого-анатомический диагноз: генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением легких (мелкоочаговый диссеминированный туберкулез легких), селезенки, почек, надпочечников, сердца, кишечника (инфильтративно-язвенный туберкулез терминального отдела подвздошной кишки). Осложнения: кахексия. Алиментарная анемия. Серозно-фибринозный перикардит. Тампонада перикарда. Перфорация туберкулезной язвы подвздошной кишки, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Операция лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, наложение тонкокишечного анастомоза, дренирование брюшной полости. Двусторонний гемоторакс. Операция наложения дренажа по Бюлау справа. Выраженная дистрофия внутренних органов. Отек легких. Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует случай посмертной диагностики генерализованного милиарного туберкулеза у пациентки, длительное время принимавшей кортикостероидные препараты по поводу хронической надпочечниковой недостаточности. При обзорной рентгенографии органов грудной клетки не выявлена милиарная диссеминация в легких в связи с наличием очень мелких «субмилиарных» очагов, обнаруженных при патолого-анатомическом исследовании. На фоне эндокринных нарушений и снижения реактивности организма туберкулез протекал без лихорадки, хотя имел остро прогрессирующий характер с наличием множественных осложнений, приведших к летальному исходу. При наличии настороженности врачей различного профиля в отношении туберкулеза, особенно у иммунокомпроментированных пациентов, ускорить диагностический процесс могли применение компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости для выявления милиарных очагов, проведение исследования асцитической и плевральной жидкости, резекционного материала, крови и мочи на наличие ДНК микобактерий туберкулеза и КУМ молекулярно-генетическими и бактериологическими методами, гистологическая экспресс-диагностика операционного материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Гордеева О. М., Карпина Н. Л., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Ловачева О. В. Аспекты верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 14-21.
- Кузьмина Н. В. Характеристика пациентов специализированного отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 8. – С. 37-41.
- Филинчук О. В., Елисеева Л. В., Денисова О. А., Степанова Е. П., Голубчиков П. Н. Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном: трудности диагностики и лечения // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 2. – С. 187-194.
- Aljohaney A. A. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia // Saudi. Med. J. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 267-272.
- Barman B., Tiewsoh I., Lynrah K. G., Wankhar B., Beyong T., Issar N. K. Miliary tuberculosis with pulmonary and extrapulmonary component complicated with acute respiratory distress syndrome // J. Family Med. Prim. Care. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 688-690.
- Hilal T., Hurley P., McCormick M. Disseminated tuberculosis with tuberculous meningitis in an immunocompetent host // Oxf. Med. Case Reports. – 2014. – № 7. – P. 125-128.
- Kapan M., Karabicak I., Aydogan F., Kusaslan R., Kisacik B. Intestinal perforation due to miliary tuberculosis in a patient with Behcet's disease // Mt. Sinai J. Med. – 2006. – Vol. 73, № 5. – P. 825-827.
- Koda K., Enomoto Y., Omae M., Akahori D., Abe T., Hasegawa H., Matsui T., Yokomura K., Suda T. A case of miliary tuberculosis originated from cutaneous infection // Kekkaku. – 2016. – Vol. 91, № 2. – P. 59-63.
- Koschny R., Junghanss T., Mischnik A., Karner M., Kreuter M., Roth W., Stremmel W., Merle U. Development of miliary tuberculosis under infliximab in a patient with spondyloarthritis and suspected Crohn's disease // Z. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 51, № 10. – P. 1177-1183.
- Li J. C., Fong W., Wijaya L., Leung Y. Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus // Int. J. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. 352-355.
- Mert A., Bilir M., Ozaras R., Tabak F., Goksel S., Senturk H. A rare complication of miliary tuberculosis: intestinal perforation // Acta Chir. Belg. – 2001. – Vol. 101, № 1. – P. 42-45.
- Rondelli F., Finocchi L., Covarelli P., Boselli C., Cristofani R., Noya G. Multiple intestinal perforations due to tuberculosis: a case report and review of the literature // Chir. Ital. – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 397-399.
- Roy S., Bhatt S., Rawal R., Tandon A., Meena N. Splenic vein thrombosis as a rare complication of disseminated tuberculosis – imaging diagnosis and case report // Pol. J. Radiol. – 2017. – № 82. – P. 106-109.
- Saitou M., Suzuki T., Niitsuma K. Pulmonary and intestinal tuberculosis developing acute tuberculous perforation of the intestine during antituberculosis therapy // Kekkaku. – 2015. – Vol. 90, № 9. – P. 631-634.
- Savic I., Trifunovic-Skodric V., Mitrovic D. Clinically unrecognized miliary tuberculosis: an autopsy study // Ann. Saudi Med. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 42-50.
- Shimada H., Nakamura Y., Saito-Shono T., Ishikawa K., Nishida H., Yokoyama S., Hiramatsu K., Nakanaga K., Ishii N., Takikawa S., Sakai T., Takeo N., Fujiwara S., Hatano Y. A case of cutaneous tuberculosis: a clue to diagnosing miliary tuberculosis // Eur. J. Dermatol. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 510-511.
- Gordeeva O.M., Karpina N.L., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Lovacheva O.V. Aspects of pulmonary tuberculosis verification in those at the terminal stage of chronic kidney disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 14-21. (In Russ.)
- Kuzmina N.V. Characteristics of patients staying in a specialized unit for tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 8, pp. 37-41. (In Russ.)
- Filinyuk O.V., Eliseeva L.V., Denisova O.A., Stepanova E.P., Golubchikov P.N. Generalized tuberculosis in those with systemic lupus erythematosus taking methylprednisolone impulse therapy: difficulties in diagnostics and treatment. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2017, no. 2, pp. 187-194. (In Russ.)
- Aljohaney A.A. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi. Med. J.*, 2018, vol. 39, no. 3, pp. 267-272.
- Barman B., Tiewsoh I., Lynrah K.G., Wankhar B., Beyong T., Issar N.K. Miliary tuberculosis with pulmonary and extrapulmonary component complicated with acute respiratory distress syndrome. *J. Family Med. Prim. Care*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 688-690.
- Hilal T., Hurley P., McCormick M. Disseminated tuberculosis with tuberculous meningitis in an immunocompetent host. *Oxf. Med. Case Report*, 2014, no. 7, pp. 125-128.
- Kapan M., Karabicak I., Aydogan F., Kusaslan R., Kisacik B. Intestinal perforation due to miliary tuberculosis in a patient with Behcet's disease. *Mt. Sinai J. Med.*, 2006, vol. 73, no. 5, pp. 825-827.
- Koda K., Enomoto Y., Omae M., Akahori D., Abe T., Hasegawa H., Matsui T., Yokomura K., Suda T. A case of miliary tuberculosis originated from cutaneous infection. *Kekkaku*, 2016, vol. 91, no. 2, pp. 59-63.
- Koschny R., Junghanss T., Mischnik A., Karner M., Kreuter M., Roth W., Stremmel W., Merle U. Development of miliary tuberculosis under infliximab in a patient with spondyloarthritis and suspected Crohn's disease. *Z. Gastroenterol.*, 2013, vol. 51, no. 10, pp. 1177-1183.
- Li J.C., Fong W., Wijaya L., Leung Y.Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 21, no. 1, pp. 352-355.
- Mert A., Bilir M., Ozaras R., Tabak F., Goksel S., Senturk H. A rare complication of miliary tuberculosis: intestinal perforation. *Acta Chir. Belg.*, 2001, vol. 101, no. 1, pp. 42-45.
- Rondelli F., Finocchi L., Covarelli P., Boselli C., Cristofani R., Noya G. Multiple intestinal perforations due to tuberculosis: a case report and review of the literature. *Chir. Ital.*, 2009, vol. 61, no. 3, pp. 397-399.
- Roy S., Bhatt S., Rawal R., Tandon A., Meena N. Splenic vein thrombosis as a rare complication of disseminated tuberculosis – imaging diagnosis and case report. *Pol. J. Radiol.*, 2017, no. 82, pp. 106-109.
- Saitou M., Suzuki T., Niitsuma K. Pulmonary and intestinal tuberculosis developing acute tuberculous perforation of the intestine during antituberculosis therapy. *Kekkaku*, 2015, vol. 90, no. 9, pp. 631-634.
- Savic I., Trifunovic-Skodric V., Mitrovic D. Clinically unrecognized miliary tuberculosis: an autopsy study. *Ann. Saudi Med.*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 42-50.
- Shimada H., Nakamura Y., Saito-Shono T., Ishikawa K., Nishida H., Yokoyama S., Hiramatsu K., Nakanaga K., Ishii N., Takikawa S., Sakai T., Takeo N., Fujiwara S., Hatano Y. A case of cutaneous tuberculosis: a clue to diagnosing miliary tuberculosis. *Eur. J. Dermatol.*, 2016, vol. 26, no. 5, pp. 510-511.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Великая Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой.
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Стогова Наталья Аполлоновна

доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Мартышова Ольга Сергеевна

кандидат медицинских наук, ассистент.
E-mail: martyshovaolga@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036

Olga V. Velikaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department.
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

Natalya A. Stogova

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: Stogova.51@mail.ru

Olga S. Martyshova

Candidate of Medical Sciences, Assistant.
Email: martyshovaolga@mail.ru

Поступила 21.08.2018

Submitted as of 21.08.2018

КИБРИК БОРИС СЕМЕНОВИЧ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В январе 2019 г. исполнилось 90 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Бориса Семеновича Кибрика.

Выпускник I Московского ордена Ленина медицинского института в 1952 г. по личному заявлению был распределен в Якутию.

С 1952 по 1958 г. Б. С. Кибрик – фтизиохirurg, главный врач и заведующий хирургическим отделением Вилюйского противотуберкулезного санатория (Якутия). Это был период разработок первых операций во фтизиатрии. Первые научные работы опубликованы в журналах «Проблемы туберкулеза» (1959 г., 1, 7), «Экспериментальная хирургия» (1959 г., 4), «Вестник хирургии им. Грекова» (1960 г., 5). В работах доказаны целесообразность и возможность проведения операций при туберкулезе легких в отдаленных районах Севера, где распространенность заболевания была чрезвычайно высока.

По возвращении через 6 лет в Москву для учебы в аспирантуре Института туберкулеза АМН СССР Б. С. Кибрик под руководством академика Л. К. Богуша досрочно защитил кандидатскую диссертацию «Операция лобэктомии при туберкулезе легких». В 1962-1970 гг. Б. С. Кибрик – младший научный сотрудник НИИ неотложной хирургии им. Н. В. Склифосовского, заведующий отделением грудной хирургии Красносоветской больницы г. Москвы, научный сотрудник отдела легочной хирургии Института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР. Б. С. Кибрик, будучи заведующим 120-кочным отделением легочной хирургии Красносоветской туберкулезной больницы в Москве, выполнил несколько сотен сложнейших операций: резекций легких, торакопластик, кавернотомий, плеврэктомий, двухсторонних резекций, в том числе и на единственном легком после ранее произведенной пневмонэктомии. Впервые разработал метод длительной искусственной

вентиляции легких после операции на легких, обеспечивший возможность проведения оперативных вмешательств больным, которые ранее считались неоперабельными. Этот опыт лег в основу последующей докторской диссертации «Осложнения раннего послеоперационного периода в легочной хирургии», защищенной в 1971 г.

В 1962 г. Б. С. Кибрик работал в лаборатории В. П. Демикова, где овладел методикой эксперимента по пересадке легкого и сердца. В этот период разработал в эксперименте метод лечения «Изолированная регионарная перфузия легких с использованием АИК-РП» (авт. свид. 1963).

В начале 1960-х годов Б. С. Кибрик по приказу Минздрава РФ был командирован в район Теберды для организации хирургического лечения больных туберкулезом, где были сосредоточены многочисленные санатории союзного значения. В высокогорных условиях, при низком парциальном давлении кислорода, впервые были организованы хирургическое лечение, проведение операций у больных туберкулезом, подготовка кадров для дальнейшего функционирования отделения легочной хирургии. С большим увлечением работал в институте детской хирургии. Это был период внедрения технологий операций на легких, разработанных для взрослых, в практику детской хирургии при врожденных пороках легких, стафилококковых деструкциях, пиопневмотораксах и др.

В 1970 г. Б. С. Кибрик был приглашен для организации курса на базе кафедры фтизиопульмонологии Ярославской государственной медицинской академии. С 1970 по 1999 г. Б. С. Кибрик – заведующий кафедрой туберкулеза, с 1999 г. – профессор кафедры. Внедрял инновационные технологии в лечебный и учебный процесс, вовлекая студентов и практических врачей. Благодаря личностным качествам, увлекал фтизиатрией, торакальной хи-

ругией, что позволило избежать «кадрового дефицита» во фтизиатрической службе Ярославской области и близлежащих областях – Костромской и Вологодской. Кроме укрепления клинической базы кафедры, создавались экспериментальные базовые районы. Были организованы первые в стране студенческие отряды по выезду в районы области на 6-7 дней для привлечения населения к флюорографическим осмотрам на туберкулез (1971-1981 гг.). Опыт положительно воспринят в других медицинских институтах страны. Впервые в Ярославской области и в стране под руководством кафедры в 1971-1979 гг. создана полицевая флюорокартотека на все население области, что способствовало раннему выявлению больных туберкулезом. Впоследствии этот опыт стал повсеместной практикой работы медицинской службы в стране. Впервые совместно с Ярославским областным противотуберкулезным диспансером организовано проведение на регулярной основе Центральной врачебной комиссии как основного инструмента по повышению качества и контроля лечебного и диагностического процесса во всей области.

Образовательный процесс, как главное направление работы кафедры, постоянно совершенствуется с использованием современных электронных технологий. Изданы многочисленные обучающие материалы для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей. Впервые Б. С. Кибриком опубликованы избранные лекции для студентов в режиме слайд-шоу, раскрывающие туберкулез как актуальную проблему каждого врача.

Для лечения больных туберкулезом на кафедре впервые разработаны методики использования анаболических стероидов (Е. С. Хаютина) и антиоксидантов (А. В. Жильцова), ретростерального лимфотропного введения препаратов (А. В. Захаров). Разработка новых технологий в обезболивании и техники операций позволила повысить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом (Е. Н. Соколов, Б. М. Стрелец, В. А. Павлов, И. А. Капралов). Выполнены диссертационные исследования по эпидемиологии (Ю. В. Маковей) и организации выявления туберкулеза (Е. О. Соловьев). Профессор Б. С. Кибрик являлся постоянным куратором хирургического отделения, что обеспечивало высокую активность работы. Впервые разработана проблема лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких с защитой докторской диссертации (О. Г. Челнокова). В последние 5 лет кафедра фтизиатрии под руководством Б. С. Кибрика интенсивно занимается использованием нанотехнологий. При кафедре создана экспериментальная лаборатория с виварием. Этап доклинических исследований завершен. Издана монография «Наноконкомпозит "Изониазид+Ag" в лечении туберкулеза *in vitro*, *in vivo*».

Профессор Б. С. Кибрик активно занимался реформой по объединению кафедр и больниц в ле-

чебно-научно-учебный центр. В 1992 г. был руководителем рабочей группы и комиссии Минздрава РФ по объединительному проекту, куда входили ректоры и проректоры медицинских институтов.

Профессором Б. С. Кибриком опубликовано 450 научных работ, в том числе 14 монографий. Под руководством Б. С. Кибрика подготовили и защитили кандидатские и докторские диссертации 12 врачей. За сухими цифрами – бессонные ночи увлеченного талантливого ученого, врача, педагога.

На протяжении 40 лет Б. С. Кибрик ежегодно консультировал более 500 больных в терапевтических и хирургических отделениях. Обходы профессора Б. С. Кибрика в отделениях были всегда ожидаемы врачами и больными. Академичный подход к разбору больных со студентами, ординаторами, врачами и сотрудниками кафедры оказал неоценимое влияние не только на лечебный процесс, но и обучение, привлечение в специальность.

За большой личный вклад в организацию и оказание лечебно-диагностической работы многократно поощрялся почетными грамотами управления здравоохранения г. Ярославля, департамента здравоохранения, администрации Ярославской области и ректората Ярославской медицинской академии, Минздрава РФ, губернатора области. По результатам конкурса «Поддержка научных исследований молодых ученых (О. Г. Челнокова) и их научных руководителей» Кибрик Б. С. отмечен грантом Президента Российской Федерации за разработку фундаментальной проблемы острых прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза, получение положительных результатов и широкое внедрение в практику здравоохранения. Б. С. Кибрик – почетный профессор Ярославской государственной медицинской академии, отличник здравоохранения Республики Якутия, отличник здравоохранения Российской Федерации, награжден почетным знаком «За развитие Вилуйского улуса», медалью «Почетный работник высшего образования России», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Коллективы кафедры фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета и Ярославской областной клинической туберкулезной больницы сердечно благодарят Бориса Семеновича Кибрика и выражают глубокую признательность за безупречный многолетний труд, неоценимый вклад, внесенный в работу фтизиатрической службы Ярославской области. От всей души желаем здоровья и долголетия!

*Заведующая кафедрой фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета
д.м.н. О. Г. Челнокова,
директор Ярославской областной клинической
туберкулезной больницы
к.м.н. А. С. Виноградова*

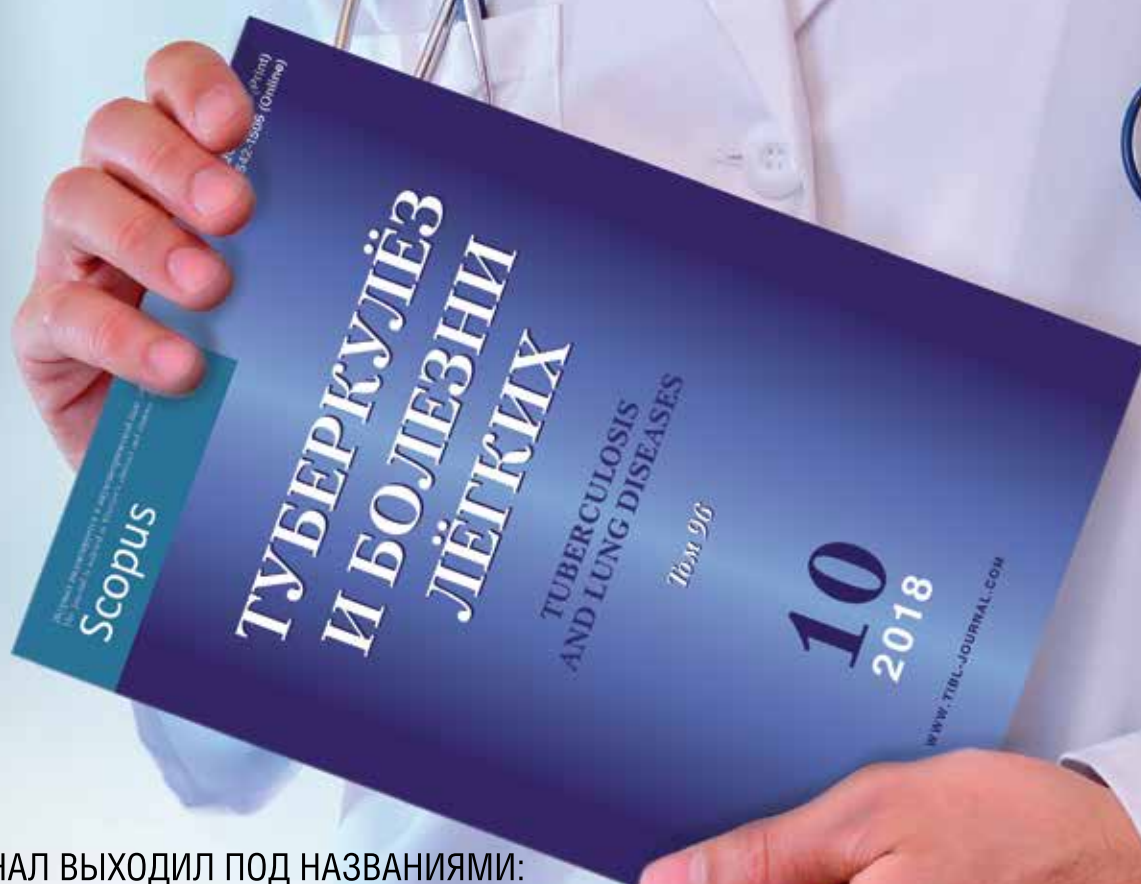
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 Г.

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.

Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 97, №2, 2019**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 97, no2, 2019**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. FufaeV

Advertisement Service

A. V. Kulagina
E-mail: anna@fiot.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

**ОБЪЕДИНЯТЬ
ЛУЧШЕЕ —
наша традиция**



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.
- Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013