

УДК 616.24-002.5

**ТУБЕРКУЛЁЗ И ХОБЛ: ОТ ЛИТЕРАТУРНО-ХУДОЖЕСТВЕННОГО
ПРОСТРАНСТВА ДО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Михеев Р.К.

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, misa97_97@mail.ru

**TUBERCULOSIS AND COPD: FROM LITERARY AND ARTISTIC SPACE TO
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

Mikheev R.K.

Historical experience shows that the problem of differential diagnosis of COPD and tuberculosis with a “red thread” goes through the field of TB, pulmonology and fiction. The purpose of this abstract work was to analyze the historical development of the theme of tuberculosis and COPD in the literary and artistic space from ancient times to the modern world. As a result of the study, the fact of tracking the topics of the differential diagnosis of tuberculosis and COPD in the works and biographies of the classics of world literature was ascertained: A.P. Chekhov, L.N. Tolstoy, M. Gorky. The latest data on the introduction into the differential diagnosis of COPD and tuberculosis of experimental laboratory (iTRAQ-mass spectrometric analysis), radiation (CT) and immuno-allergological methods of research are presented. The topic of this essay is of interest to the medical community, since tuberculosis is a socially significant disease with the ability to potentiate when combined with COPD. The cornerstone for TB specialists, pulmonologists, healthcare organizers and clinical pharmacologists is the fact of the presence of patients with multiple (MDR) and extensive drug (XDR) resistance of Mycobacterium tuberculosis, which is characterized by resistance to treatment with combinative combinations of anti-tuberculosis chemotherapy drugs; it is obvious that only successful interaction of microbiologists, geneticists, pharmacists and TB doctors will help to overcome this problem.

Ключевые слова: туберкулез, хобл, дифференциальная диагностика, фтизиатрия, пульмонология

Tuberculosis, copd, differential diagnosis, phthisiology, pulmonology

Я не совсем здоров.

У меня почти непрерывный кашель.

Очевидно, и здоровье я прозвал так же, как Вас.

Из письма А.П. Чехова Лике Мизиновой

За последние 50 лет медицинская наука пережила невиданный прежде технологический подъём, ознаменовавшийся развитием и внедрением в широкую практику методов клинко-лабораторной диагностики (рентгенологическая компьютерная томография, электронная микроскопия, эндоскопия, методы ИФА), позволившим проводить ранее по историческим и технологическим причинам невозможный этап пропедевтической курации - дифференциальную диагностику органов бронхопульмональной системы (туберкулёз, ХОБЛ, опухоли лёгких). На протяжении столетий возможности врачей в дифференциальной

диагностике были ограничены физикальными методами, что в свою очередь было связано с наличием лежащего в их основе универсального бронхообструктивного синдрома и фактом взаимного осложнения течения между ХОБЛ и туберкулёзом [4, 24]. За все годы, когда не существовало этиопатогенетических методов лечения и молекулярно-генетической диагностики туберкулёза и ХОБЛ, данные заболевания наносили огромный ущерб развитию общества, т.к. зачастую жертвами данных состояний становились талантливые и гениальные умы человечества. Как показывает исторический опыт, роковая сущность данной тенденции проходит «красной нитью» через произведения художественной литературы и отображается в биографических сведениях из жизни классиков мировой литературы (А.П. Чехов, М.А. Горький и т.д.).

Тема данного реферата представляет интерес для медицинского сообщества, так как туберкулёз является социально значимым заболеванием со способностью к потенцированию при сочетании с ХОБЛ [2,17]. Подтверждают социальную значимость туберкулёза данные международных исследований. По данным ВОЗ (2016 г.) данная патология входит в список ТОП-10 ведущих причин смертности во всём мире; кроме того, на 2016 год зарегистрировано 10,4 млн впервые выявленных случаев заболевания туберкулёзом, а также 1,7 млн случаев смерти от данной нозологии [20]. Особую опасность заражение туберкулёзом представляет для представителей юного поколения: так, в 2016 г. выявлен 1 млн случаев заражения детей *M.tuberculosis humanus*, при этом около 250 000 детей (в т.ч. ВИЧ-инфицированных) скончались [20]. Краеугольным камнем для специалистов-фтизиатров, пульмонологов, организаторов-здравоохранения и клинических фармакологов является факт наличия пациентов с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной лекарственной (ШЛУ) устойчивостью микобактерии туберкулёза, которая характеризуется резистентностью к лечению комбинативными сочетаниями противотуберкулёзных химиопрепаратов; очевидно, что преодолеть данную проблему поможет лишь успешное взаимодействие микробиологов, генетиков, фармацевтов и врачей-фтизиатров [20].

Пристального внимания врачей-фтизиатров и пульмонологов заслуживает также проблема определения, диагностики и лечения сочетания с туберкулёзом такой нозологической единицы, как ХОБЛ, т.к. заболеваемость данной патологией растёт повсеместно в течение последних 25 лет [23,32]. Проблема ХОБЛ является по своей сути интегративной и находится на стыке таких областей медицины, как пульмонология, аллергология и иммунология, гинекология, гематология и др. По результатам деятельности Рабочей группы по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) 27 января 2017 г. была принята новейшая концепция определения ХОБЛ [9]:

«ХОБЛ является хроническим гетерогенным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующими респираторными синдромами и ограничением проведения воздушного потока, связанными с развитием аномалий структуры дыхательных путей и/или альвеол из-за значительного воздействия токсических веществ или газов» [9].

Что касается соотношения туберкулёза лёгких и ХОБЛ, то необходимо отметить следующую особенность их взаимоотношения: туберкулёз лёгких может как предшествовать ХОБЛ, так и быть его следствием; нельзя исключать также возможность их параллельного развития. Согласно Мацулевич Т.В., Мамиляеву Р.М., Хоменко А.Г. (1992г.): различают 3 формы сочетания ХОБЛ и туберкулёза лёгких [22]. Первый тип – так называемый паратуберкулезный, характеризующийся проявлением хронической обструктивной болезни лёгких перед туберкулёзом лёгких. В основе проявления данного типа зачастую лежит супрессия факторов иммунной защиты в результате длительного применения ингаляционных глюкокортикостероидов с целью лечения ХОБЛ; также отмечается роль продолжения табакокурения во время лечения ХОБЛ [3,6,29]. Второй тип - метатуберкулезный тип ХОБЛ, имеющий способность клинически проявляться длительно текущем активном туберкулёзе лёгких. Третий тип, он же «посттуберкулезный» тип ХОБЛ, имеет способность развиваться после успешного излечения активного туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких [24]. Примечательно, что в конце 1980-х годов усилиями представителей советской фтизиатрической школы было отмечено, что степень усугубления и частота его выявления может зависеть как от длительности течения специфического процесса, так и от выраженности остаточных изменений в легких [2,26]. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 52,7%, инфильтративном – 56,6%, фиброзно-кавернозном – 76,9%, диссеминированном – 88,2% [6]. Согласно исследованию, проведённому совместно Омской Государственной Медицинской Академией и Клиническим противотуберкулёзным диспансером г.Омска в 2014 г., риск развития туберкулёза у пациентов с ХОБЛ выше в 14 раз, чем в общей популяции, что создаёт определённые предпосылки к проведению санитарно-просветительской работы и первичной профилактики [2].

Исходя из вышесказанного, системообразующим звеном данного реферата является исследование исторического развития темы туберкулёза и ХОБЛ в литературно-художественном пространстве с древних времён до современного этапа, когда были внедрены новейшие методы дифференциальной диагностики вышеназванных нозологий.

1. Основная часть

Медицинская наука располагает доказательствами того, что микобактерии туберкулеза поражали людей уже около семи тысяч лет назад. О существовании особой формы заболевания легких, часто поражавшей молодых людей и заканчивавшейся летальным исходом, в свое время знали такие корифеи античной медицины Гиппократ Косский, Гален и др. Многолетние наблюдения Гиппократа и врачебная практика позволили величайшему древнегреческому врачу сформировать концепцию «*Habitus phtisicus*», которая впоследствии легла в основу курса пропедевтики внутренних болезней и фтизиатрии. [5] Кроме того, Гиппократ в своих трудах отмечал, что мокрота больного туберкулезом имеет происхождение из «флегмы», имеет солёный привкус, что она тонет в морской воде и, брошенная на угли, издает неприятный запах [5]. Пройдет много веков, прежде чем в 1882 году Р. Кох откроет возбудителя туберкулеза- микобактерию- и заложит основы развития новых научных направлений в медицине- фтизиатрии, микробиологии и иммунологии.

Р. Кох писал: «Мы не победим туберкулез до тех пор, пока на земле существуют человеческие жилища, в которые не проникает луч солнца». Ему же принадлежит и другое выражение: «Туберкулез – это слезы нищих, выплаканные внутрь организма». Иллюстрацией сказанного выше может служить образ девочки, болеющей одновременно и туберкулезом и рахитом, из произведения В.Г. Короленко « В дурном обществе». Сюжетом этого рассказа стала судьба нищих людей, проживавших в подzemелье старой часовни на окраине небольшого польского городка [13].

Туберкулез нанес и продолжает наносить беспрецедентный удар не только по всему человечеству. Но и по его культуре. Среди великих людей длинную вереницу пострадавших от туберкулеза составляют Ф. Шиллер, Н.А. Добролюбов, А.П. Чехов, А.В. Куприн (живописец, однофамилец русского классика), Дж. Байрон, Р. Стивенсон, Ф. Кафка, С. Надсон, А.В. Кольцов, В. Г. Белинский, О. де Бальзак, Ги де Мопассан, В. Скотт, Шолом Алейхем, И.А. Ильф, А.А. Ахматова, Н. Паганини, И.Ф. Стравинский, Спиноза, Цельсий, В.И. Вернадский, Наполеон II, И.И. Левитан, Б.М. Кустодиев, Модильяни, П.И. Ковалёва-Жемчугова (крепостная актриса, оперная певица, жена графа Н.П.Шереметева), Вивьен Ли и многие – многие другие знаменитые личности. Для некоторых из них туберкулез явился причиной их раннего ухода из жизни [15].

Тема туберкулеза достаточно широко освещена в произведениях А.П. Чехова, Ф.М. Достоевского, А. Дюма, Ч. Диккенса, в полотнах художников В.Д. Поленова, В.М. Максимова, Н.А. Клодта, в операх Дж. Верди, Дж. Пуччини и др [11]. Некоторые исследователи этой темы установили наличие закономерности между обострением туберкулезного процесса и

творческим подъемом личности и полагают, что страдание туберкулезом обостряет творческие силы путем «божественного или сатанинского» вдохновения, позволяет глубже осознать трагедию человеческого существования. Описания течения тяжелых форм туберкулеза легких, осложняющихся кровотечением, можно найти в произведениях Димфны Кьюзек (« Скажи смерти « нет»! – героиня романа Джэн), Томаса Манна («Волшебная гора»-мадам Шоша), А. Кронина (« Цитадель» - дочь друга доктора Мэнсона), завершивших тему туберкулеза в художественной литературе первой трети XX века. Создавая образ человека, больного туберкулезом, А.П. Чехов использует свой собственный, характерный только для него метод повествования. Он не останавливает внимание читателя на подробном описании классических клинических проявлений болезни, как это делают, например, Л.Н. Толстой, И.С. Тургенев, Ф.М. Достоевский и др. А. П. Чехов создает образ больного человека весьма характерными, немногословными и даже скупыми штрихами, отражающими суть его состояния. При описании больного туберкулезом он не занимает читателя стандартным видом истощенного болезнью человека с ярким румянцем на лице, сияющим взором и длинными ресницами, как это делают другие авторы. Благодаря своему литературному таланту писатель обогащал описания врачебной практики философскими рассуждениями: «вот я страдаю, например катаром кишок и прекрасно понимаю, что испытывает такой больной, какие душевные муки переживает он, а это редко врачу бывает понятно. Если бы я был преподавателем, то я бы старался глубже вовлекать аудиторию в область субъективных ощущений пациента, и думаю, что это студентам могло бы действительно пойти на пользу», - писал он [16].

В качестве примера заболевания туберкулёзом можно привести историю болезни А.П. Чехова. Р. Кох открыл возбудителя туберкулёза в те годы, когда А. П. Чехов учился на медицинском факультете. В некоторых литературных источниках можно прочитать, что А.П. Чехов с недоверием относился к сделанному Р.Кохом открытию. На самом деле это не так. Открытие возбудителя туберкулёза Р.Кохом было признано всеми ведущими учёными мира. А. П. Чехов, будучи студентом, не мог не знать об этом. Своих личных представлений по этому поводу, основанных на результатах собственных научных исследований, у него не было. Следовательно, А.П. Чехов не мог вступить в полемику с Р. Кохом (как, например, профессор Баумгартен) на эту тему. Речь идёт о непродуманном и преждевременном предложении Р.Коха использовать туберкулин для лечения больных туберкулёзом, что привело в последующем к печальным результатам. «Средство Коха провалилось в России окончательно», - писал по этому поводу русский классик [15].

А.П. Чехов долгое время отрицал наличие у себя тяжёлого недуга и всячески уклонялся от обследования. Принято полагать, что ситуация, выявившая у него это грозное заболевание,

произошла с ним в 1897 году во время ужина в ресторане «Эрмитаж», когда у него открылось массивное лёгочное кровотечение. Следует напомнить, что ему было в то время 37 лет. Некоторые исследователи жизни и творчества писателя считают, что это случилось с ним практически в то же время в результате провала его пьесы «Иванов» в Малом театре в Москве и скандальной премьеры «Чайки» в Санкт-Петербурге. Нельзя не отметить тот факт, что в пьесе «Иванов» также фигурирует тема туберкулёза: согласно сюжету, данным заболеванием страдает Анна Петровна, жена главного героя произведения. А.П. Чехов вынужден был скрыться из зала и до самого утра его никто не мог найти, после чего его отвезли в больницу с обильным кровохарканьем [15]. Вместе с тем, по мнению профессора Лондонского университета Дональда Рейффилда, изучившего в деталях биографию А.П. Чехова («Жизнь Антона Чехова»), «первый зловещий признак фатальной болезни» у него появился значительно раньше – в начале 1884 года, когда 24-летний будущий классик русской литературы в течение недели освещал в качестве репортёра один из важных судебных процессов того времени – дело купца Рыкова. Именно в день зачитания приговора, по мнению автора, у него впервые развилось лёгочное кровотечение, что в течение многих лет традиционно считали признаком туберкулёза лёгких у А.П.Чехова [10]. Кроме того, если обратиться к биографическим фактам из детства А.П. Чехова, то выясняется, что уже в гимназические годы будущий писатель жаловался на симптоматику, соответствующую синдромам поражения бронхов и общей интоксикации [15]. Исходя из наличия названной симптоматики, наблюдающейся с детских лет в сочетании с регулярными эпизодами кровохарканья в течение 13 лет, можно предположить о наличии у А.П. Чехова бронхоэктатической болезни врождённого генеза. На сегодняшний момент известно, что в основе данного заболевания лежит врождённый дефицит фермента α 1-трипсина, в свою очередь обусловленный наличием PiZZ-генотипа с гомозиготной мутацией (мутация Glu 342 Lys в гомозиготном состоянии) [30]. Тогда возникает логический вопрос: откуда же берут корни сведения о туберкулёзе русского классика? С чем же связано столь стремительное ухудшение состояния здоровья писателя в 1897 году? На этот вопрос консенсус литературоведов и врачей-фтизиатров смог найти ответ. По современным оценкам, Чехов мог заразиться туберкулёзом в результате известного для широкого круга читателей путешествия на Сахалин в 1890 году [7]. Сочетание таких неблагоприятных факторов, как суровые климатические условия, возможный контакт с больными заключёнными каторжниками и снижение иммунитета могло привести в конечном итоге как к экзогенной суперинфекции, так и к эндогенной реактивации *M.tuberculosis* в организме классика.

В конце марта 1897 года А.П. Чехов почти насильно был госпитализирован доктором Оболенским в клинику А.А.Остроумова на Девичьем поле, где его поместили в палату № 16

[10]. Прибывший в клинику А.С.Суворин в разговоре с А.П. Чеховым сказал: «Утром смотрел, как по Москва-реке шёл лёд». – «Разве река тронулась?» - спросил глухим голосом Антон Павлович. И через несколько дней грустно сказал ему же: «Когда мужика лечишь от чахотки, он говорит: "Не поможет. С вешней водой уйду"». С ним это случится через 7 лет, 15 июля 1904 года, в жуткую жару [15].

Находившегося в клинике писателя навестила его младшая сестра Мария: «Антон Павлович лежал на спине. Говорить ему было запрещено. Поздоровавшись с ним, я, чтобы скрыть чувства, отошла к столику. Среди бутылок шампанского, банок икры, букетов цветов от почитателей я увидела нечто ужасное: рисунок легких, с помощью которого врачи демонстрировали то, что по мнению, имеет место. Лёгкие были обведены синим, но верхушки заштрихованы красным. Я поняла, что они у него больны. При росте в 186 см он весил в это время 62 кг...» [15,16].

При выписке из клиники А.П. Чехов, как всегда, шутил в общении с друзьями: «Доктора определили верхушечный процесс в лёгких и приписали мне изменить образ жизни. Всё! Финита! Бросаю уездные должности, покупаю халат, буду греться на солнце и много есть. Окончательно поправлюсь, - говорил А.П.Чехов, - когда умру» [21].

В 1893 году А.П. Чехов работал над рассказом «Чёрный монах». Ощущения героя рассказа Коврина, болевшего туберкулёзом, А.П. Чехов передаёт очень точно: «У него шла горлом кровь. Он плевал кровью, но случалось раза два в месяц, что она текла обильно, и тогда он чрезвычайно слабел и впадал в сонливое состояние. Эта болезнь не особенно пугала его, так как ему было известно, что его покойная мать жила точно с такою же болезнью десять лет, даже больше; и доктора уверяли, что это не опасно, и советовали только не волноваться, вести правильный образ жизни и поменьше говорить» [18].

Ощущения Коврина, описанные в «Чёрном монахе», были отлично знакомы писателю. Вследствие этого, А.П. Чехов так правдиво передаёт состояние беспокойства, похожее на страх, предшествующее лёгочному кровотечению. А.П. Чехов писал: «плевал кровью, но случалось раза два в месяц, что она текла обильно». Данная фраза полностью совпадает со строками из его писем, в которых он писал о своих ощущениях течения болезни [21].

Ввиду высоких показателей коморбидности и чудовищной распространённости туберкулёза лёгких и ХОБЛ в 19 веке, не только А.П. Чехов, но и многие другие русские классики страдали данными патологиями. Одним из ярких примеров тому является выдающийся русский писатель, драматург и мыслитель М. Горький. Если обратиться к фотоархиву и взглянуть на многочисленные фотографии и портреты писателя, то можно обратить внимание на его хабитус, характерный для ХОБЛ: астеническое телосложение, выраженная кахексия при высоком росте (193 см), деформация концевых фаланг дистальных

отделов верхних конечностей по типу «барабанных палочек» с ногтями по типу «часовых стёкол» (синдром ХЛС). В зрелые годы (1907-1913 гг.) писатель с женой находились в эмиграции в Италии (о. Капри), что было связано с целебным действием субтропического климата на организм, истощённым туберкулёзным процессом, присоединившимся в свою очередь к ХОБЛ [1]. Необходимо отметить также факт длительного стажа курения у писателя - М.Горький на протяжении многих лет до самой смерти употреблял в день 70 сигарет (!), что не могло не отразиться на состоянии гуморального и клеточного иммунитета нижних дыхательных путей писателя [1]. В истории болезни классика, дошедшей до наших дней, фигурируют такие диагнозы, как «фиброзно-лёгочный туберкулёз, каверны, бронхоэктазия, эмфизема легких, пневмосклероз, плевральные сращения туберкулёз», поставленные видными специалистами-терапевтами 1930-х годов: Г. Лангом, М. Кончаловским, Д. Плетнёвым и Л. Левиным. Диагноз консилиума в свою очередь подтвердился после посмертного вскрытия писателя, проведённого в 1936 г. лично выдающимся патологоанатомом, академиком АМН СССР И.В.Давыдовским (1887-1968) [14].

Тема смерти от туберкулеза легких встречается в творчестве многих писателей. Например, у Л.Н. Толстого, два брата которого (Дмитрий и Николай) умерли от туберкулеза. В своей автобиографии Л.Н. Толстой вспоминал о болезни брата Дмитрия: «Он заболел чахоткой, уехал в деревню, лечился в городах и слег в Орле, где я последний раз видел его уже после Севастопольской обороны. Он был ужасен...». Увиденные Л.Н. Толстым страдания найдут отражение в смерти брата Константина Левина Николая в «Анне Карениной», повести «Смерть Ивана Ильича» [19]. Существует предположение, что сам граф Толстой так же страдал туберкулезом легких («поездки на кумыс» в 1862 году), однако вряд ли классик мог бы с чахоткой дожить до столь преклонных лет (82 года) [12]. Следует отметить, что русский классик имел длительный стаж курения и бросил данную привычку лишь достигнув солидного возраста (60 лет) [8]. Любопытен также тот факт, что Л.Н.Толстой умер в 1910 году после ухода из дома на станции Астапово от крупозной пневмонии, возникшей в результате переохлаждения. Данное обстоятельство является лишь доказательством систематического ущерба бронхопульмональных нозологий культуре и обществу до наступления эры антибиотиков.

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным ростом публикационной активности о проблеме дифференциальной диагностики между туберкулёзом лёгких и ХОБЛ, а также их различных вариантах сочетания в периодических медицинских изданиях. Самые высокие показатели публикационной активности по данной проблеме зафиксированы не только в России, но и в КНР, Турции, Италии, что необходимо обосновывать высоким запросами правительств названных на научные исследования в области пульмонологии.

Именно в данных странах, согласно статистике обзоров статей по пульмонологической тематике, проводятся научные исследования, посвящённые дифференциальной диагностике и коморбидности туберкулёза и ХОБЛ. В результате мультикогортного исследования, проведённого Xu et al. (2015 г.) в КНР путём iTRAQ-масс-спектрометрического анализа внеклеточных протеасом сыворотки крови была выявлена сильная положительная корреляционная связь между наличием у пациентов туберкулёза лёгких и циркуляции комбинации 34 неспецифических и 3 специфических белков S100A9, SOD3 и MMP9 в сыворотке крови [37]. Необходимо отметить выявленную специфичность данного признака для определения туберкулёза лёгких, которая составила 95%, а также высокую чувствительность – 92,5% [34,37]. Дополнительным плюсом данного метода диагностики является возможность его применения в первые недели после эндогенной реактивации и экзогенной суперинфекции, что позволит раньше начать специфическую химиотерапию и провести правильную дифференциальную диагностику выявленного заболевания с ХОБЛ и другими пульмонологическими нозологиями.

Говоря о проблеме дифференциальной диагностики заболевания органов дыхания, необходимо сказать о существенной роли пропедевтического компонента в данном вопросе. Как известно, значительную роль в пропедевтике внутренних болезней играет описание хабитуса больного, т.к. данный этап является одним из основополагающих в процессе постановки диагноза. Ещё с третьего курса медицинского ВУЗа каждому специалисту-медику известно о существовании 2 основных фенотипов больных ХОБЛ: «розовые пыхтельщики» (эмфизематозный) и «синие одутловатики» (бронхитический) [26]. Данная классификация была впервые предложена более 50 лет, в результате исследований и сопоставления хабитуса пациентов с характером бронхопульмональной патологии. Для так называемых «розовых пыхтельщиков» типичным является выраженное похудание в связи с повышением энергетических затрат на дыхание, розово-серый цвет лица, малопродуктивный кашель и сравнительно более позднее развитие синдрома ХЛС. Для «синих одутловатиков» характерна повышенная масса тела, диффузный цианоз, обильное отделение мокроты и выраженная бронхиальная обструкция. Как доказывают клинические исследования, проведённые Т.Л. Батищевой, А.Р. Ароян, О.Г.Ивановой, Н.В. Багишевой, А.В. Мордык (2017г.) на базе КУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер» г.Омска в 2017 г., выявлено преобладание среди больных с сочетанной патологией (в данном случае туберкулёза и ХОБЛ) фенотипа «синих одутловатиков», а у пациентов с классическим «ХОБЛ» - эмфизематозного («розовые пыхтельщики») [17].

Серьёзное внимание проблеме коморбидности ХОБЛ и туберкулёза лёгких уделяется последние 10 лет в Турции. Исследования турецких патофизиологов и пульмонологов с целью

поиска новых надёжных маркёров присоединения туберкулёзного процесса в лёгких к ХОБЛ, проведённые в 2013 годы, завершились открытием новых лабораторных маркёров вышеназванных состояний: путём лабораторного анализа сыворотки крови у больных с туберкулезом, развившимся на фоне ХОБЛ, было выявлено повышение тромбоцитарно-лейкоцитарного (TLR>216,82) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR>2,67) по сравнению с контрольной группой [23,27,28,31,33]. При сравнении диагностической надёжности и точности вышеназванных показателей более высокую специфичность показал тромбоцитарно-лейкоцитарный индекс (PLR) [27,31]. Предпосылками для повсеместного внедрения вышеуказанных показателей могут являться экономическая доступность и дешевизна при применении в условиях лечебно-профилактического учреждения в составе общего анализа крови (ОАК) [25,34].

Существуют данные, позволяющие при обследовании пульмонологического пациента судить о физикально определяемой предрасположенности пациента к ХОБЛ. Согласно исследованию Aso et al. (2010г.), проводимая пациентам с ХОБЛ, осложнённой туберкулёзом лёгких, носовая интермиттирующая вентиляция лёгких оказывалась малоэффективной при ИМТ ≤ 20 кг/м² [21]. В то же время проведение вышеназванного вида вентиляции пациентам с ИМТ ≤ 20 кг/м² с ХОБЛ, неосложнённой туберкулёзом, оказывалось всегда эффективным [21]. Таким образом, данное обстоятельство позволило эмпирически дифференцировать классическое течение неосложнённого ХОБЛ от метатуберкулёзной формы ХОБЛ (ХОБЛ, во время течения которого состояние пациента осложнилось туберкулезом) с применением арифметических пропедевтических данных. Такую процедуру расчёта индекса массы тела может провести любой житель Земли (в данном случае – пациент с ХОБЛ), не имеющий медицинского образования, учитывая результаты назальной вентиляции лёгких, с целью определения факторов риска фтизиатрической патологии.

При проведении дифференциальной диагностики между ХОБЛ и туберкулёзом необходимо применять не только лабораторные методы, но и лучевые методы диагностики. В данном контексте ведущая роль должна принадлежать рентгенологическому методу, а именно рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) с применением технологий высокого разрешения. Рациональность такого подхода подтверждают исследования Jin J., Li .S, Yu W., Liu X., Sun Y. (2018), проведённые с участием 231 пациента (67,5% - мужского пола, 33,5% - женского), больных ХОБЛ с целью рентгенологической оценки состояния лёгочной ткани у пациентов с классическим течением ХОБЛ (1 группа), а также коморбидными пациентами с сочетанием ХОБЛ и туберкулёза лёгких (2 группа). У коморбидных пациентов была выявлена более высокая частота встречаемости панлобулярной эмфиземы и более выраженные признаки бронхоэктазов по сравнению с пациентами, имеющими в анамнезе классическое

течение ХОБЛ [35]. В качестве дополнительного метода была проведена бронхоскопия с забором образцов мокроты для бактериологического исследования (посев) у пациентов из обеих групп. В ходе проведённого исследования у пациентов с туберкулёзом, возникшим на фоне ХОБЛ (и наоборот), была обнаружена более высокая частота присутствия в образцах мокроты такого грозного внутрибольничного инфекционного агента, как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), в отличие от пациентов с классическим течением ХОБЛ. Данные результаты рентгенологического и бактериологического исследования подтверждают особую степень тяжести поражения бронхолёгочной системы у коморбидных пациентов, более серьёзный прогноз настоящего заболевания и необходимость комплексного лечения (эндобронхиальное введение противотуберкулёзных препаратов в сочетании с хирургическими методами: лобэктомия, билобэктомия, пульмонэктомия) [35].

Особое место в дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких и ХОБЛ занимают аллерго-иммунологические методы. Данное направление активно развивается в последние годы за счёт новейших достижений клинической лабораторной диагностики и внедрения компьютерного моделирования. Как показали исследования Lu Y.B. et al. (2018г.), важнейшим звеном в патогенезе туберкулёзного процесса в лёгких являются изменения в профиле дендритных клеток (совокупность антигенпрезентирующих клеток) пациента [36]. Данные изменения характеризуются как повышенной экспрессией миелоидными дендритными клетками генов CD83 and CCR7, так и сниженной экспрессией вышеназванных генов плазматоидными дендритными клетками [36]. Кроме того, у пациентов с туберкулёзом лёгких был выявлен пониженный уровень экспрессии HLA-DR и CD80, а также повышенный уровень CD86 в плазме крови. Повсеместное внедрение исследования экспрессии выше указанных генов и комплексов гистосовместимости методом флоуцитометрии позволит в будущем на более глубоком уровне исследовать патофизиологические механизмы иммунного ответа на внедрение микобактерии туберкулёза в организм, а следовательно усовершенствовать методы диагностики и лечения туберкулёза на ранних этапах заболевания.

2. Выводы и заключение

Проблема дифференциальной диагностики туберкулёза и ХОБЛ является одной из наиболее актуальных, сложных и интересных тем для современного медицинского сообщества. Данная тема является по сути «краеугольным камнем» истории медицины и литературы, так как находится в длительном исторически-временном континууме, начиная от Гиппократов, прослеживаясь в произведениях классиков мировой литературы (Л.Н.Толстой, А.П.Чехов) и продолжаясь по сей день. К сожалению, успешное нахождение геномных, постгеномных, метаболомных маркёров для дифференциальной диагностики туберкулёза и

ХОБЛ за последние 10 лет пока лишь незначительно приблизили медицинское сообщество к решению текущей проблемы... Данное обстоятельство связано с тем, что существующие на сегодняшний момент маркеры наличия туберкулёза и ХОБЛ хоть и являются «золотым стандартом», но остаются затратными и относительными ввиду неполной чувствительности и специфичности.

Именно по данным причинам решение проблемы дифференциальной диагностики ХОБЛ и туберкулёза должно основываться на этиологии, патогенезе, клинике и новейших достижениях клинической лабораторной, лучевой и геномной диагностики. Процесс диагностического поиска врача-фтизиатра обязательно должен соответствовать следующим критериям:

- Интегративность – привлечение к процессу диагностике пациента консилиума с участием фтизиатра-пульмонолога, терапевта, рентгенолога, аллерголога-иммунолога, специалиста по клинической лабораторной диагностике и генетика.
- Персонализация – индивидуальный подход с учётом анамнеза жизни и настоящего заболевания с пониманием молекулярно-генетических особенностей каждого пациента.
- Современность - объединение достижений современной пропедевтики внутренних болезней, клинической лабораторной, лучевой диагностики и иммунологии).
- Комплаентность – приверженность каждого пациента к плану диагностики и лечения, определяемым врачом-специалистом/консилиумом.

Соблюдение вышеперечисленных критериев позволит фтизиатрам и пульмонологам решить трудную задачу определения соотношения между ХОБЛ и туберкулёзом (особенно при их сочетании). Сложившаяся ситуация ставит ребром задачу разработки и усовершенствования новых технологий дифференциальной пульмонологической диагностики.

Список литературы:

1. Ариас М. Одиссея Максима Горького на «острове сирен»: «русский Капри» как социокультурная проблема. (рус.) // Toronto Slavic Quarterly. — Summer 2006. № 17. – с. 12-16.
2. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулёз и ХОБЛ: проблемы коморбидности. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014.Т.9, №4 – с. 329-331.
3. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Агар, 1997. – с. 400-423.

4. Васильева М.В. Сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых. - М., 2001.
5. Виге Х., Рикеттс М. Медицина в искусстве. От античности до наших дней. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – с. 64-65.
6. Вильдерман А.М. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез. - Кишинев: Медпросвет, 1988. – с. 45-67
7. Гельфонд М.Л., Яковлева М.А. Туберкулёз в художественной литературе / Сборник докладов на обществе фтизиатров Н. Новгорода 29.02.2000 - Нижний Новгород, 2000.
8. Горбулин А.Е. О болезни Л.Н.Толстого // Клиническая медицина – 1989. №6. – с. 152-156.
9. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и артериальной гипертензией. Национальные клинические рекомендации на основе Доклада рабочей группы по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) от 21.01.2017 г. / <https://www.amos.com/public/uploads/2017/RNMOT/clinical/%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%20%D0%B8%20%D0%90%D0%93%20%D0%9C%D0%B0%D0%BB%D1%8F%D0%B2%D0%B8%D0%BD.pdf>
10. Дружинский В. Болезнь и смерть Чехова. / <http://Bibnout.ru/chehov/p8aa1.html>.
11. Дюма А. Дама с камелиями. – М.: ПанПресс, 2009.
12. Ерофеев В.В. Заволжская жизнь Льва Толстого. / Портал «Самарская губерния: история и культура» <http://gubernya63.ru/Lichnost-v-istorii/famous/zavolzhskaja-zhizn-lva-tolstogo.html?template=95>
13. Короленко В.Г. Дети подземелья. – М.: АСТ, 2006.
14. Лаврин А. Хроники Харона: Энциклопедия смерти. – М.: Московский рабочий, 1993.
15. Литвинов А.В., И.А. Литвинова. Медицина в литературно-художественном пространстве – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – с. 110-119.
16. Меве Е.Б. Медицина в творчестве и жизни А.П.Чехова. – Киев: Здоровье, 1989. – с. 35-45.
17. Мордык А.В., Н.В.Багишева, О.Г.Иванова, А.Р.Ароян, Т.Л.Батищева. распространённость хронической обструктивной болезни лёгких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулёзом. // Медицинский альманах. – 2017.№4(49). – с. 120-123.
18. Рейфилд Д. Жизнь Антона Чехова. – М.: Б.С.Г.-Пресс, 2010. – С. 784.
19. Толстой Л.Н. Собрание сочинений. Т. 1. – М., 1952. – с. 329- 333, 397.

20. Туберкулёз. Информационный бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) / <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
21. Чехов А.П. Цветы запоздалые. Избранные сочинения – М.: Государственное издательство художественной литературы, 1946.
22. Хоменко А.Г., Мамяев Р.М., Мацулевич Т.В. Дифференциальная диагностика ХОБЛ и туберкулёза лёгких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1992. №1.
23. Хроническая обструктивная болезнь легких. (Под ред. А.Г.Чучалина). - М., 1998 – с. 34-38.
24. Шмелёв Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких. // Медицинский совет. – 2013, № 5,ю
25. Abakaу O, Abakaу A, Sen HS, Tanrikulu AC. The relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity. // Inflammation. - 2015. №38(2). – pp. 691–696.
26. Aso H, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in patients with acute exacerbation of pulmonary tuberculosis sequel. // Intern Med. - 2010. №49(19). – pp. 2077–2083.
27. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. // Hemodial Int. - 2013. №17(4). – pp. 668–669.
28. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors following stereotactic radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer. // J Thorac Oncol. – 2015. №10(2). - pp. 280–285.
29. Davidson PT et al. Drugs. – London, 1992;
30. Esquinas C, Janciauskiene S, Gonzalo R, Mas de Xaxars G, Olejnicka B, Belmonte I, Barrecheguren M, Rodriguez E, Nuñez A, Rodriguez-Frias F, Miravittles M. Gene and miRNA expression profiles in PBMCs from patints with mild and severe amphysema and PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2017. №12. - pp.3381-3390.
31. Guozhong Chen, Chungling Wu, Zhiying Wuo, Yiming Teng, Suping Mao. Platelets-lymphocyte ratio: a potential marker for pulmonary tuberculosis diagnosis in COPD patients. // International Journal of COPD. – 2016. №11. – pp. 2737-2740.
32. Halil Ibrahim Yakar, Hakan Gunen, Erkan Pahlivan, Selama Yadogan. The role of tuberculosis in COPD. (Original Research) // International Journal of COPD. – 2017. №10. – pp. 323-329.
33. Piaz S, Piaz R, Ortakoylu G, Bahadir A, Bagci BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. // Ann Thorac Med. – 2014. №9(4). – pp. 232–235.
34. Jilin Zhou. Early diagnosis of pulmonary tuberculosis using serum biomarkers. // Proteomics. – 2015. №15. – pp. 6-7.

35. Jin J., Li .S, Yu W., Liu X., Sun Y. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. №13. – pp. 375-384.
36. Lu YB, Xiao DQ, Liang KD, Zhang JA, Wang WD, Yu SY, Zheng BY, Gao YC, Dai YC, Jia Y, Chen C, Zhuang ZG, Wang X, Fu XX, Zhou Y, Zhong J, Chen ZW, Xu JF. Profiling dendritic cell subsets in the patients with active pulmonary tuberculosis.// *Mol Immunol.* - 2017. №9. / doi: 10.1016/j.molimm.2017.08.007.
37. Xu D., Li Y., Li X., Wei l.-L. et al. Serum protein S100A9, SOD3 и MMP9 as new diagnostic biomarkers for pulmonary tuberculosis by iTRAQ-coupled two dimensional LC-MS/MS. // *Proteomics.* – 2015. - pp. 15, 58-67.