

ГЛАВА 5. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

З.Ф. Михайлова

CHAPTER 5. LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

Zyfa F. Mikhaylova

Проблема взаимосвязи любых патологических процессов, протекающих в различных системах человеческого организма, является одной из наиболее актуальных и сложных в медицине. Одно из самых ранних высказываний о взаимосвязи между патологией органов дыхания и пищеварения было сделано еще во времена античности, упоминание об этом содержится в Талмуде, письменное изложение которого датируется II–IV вв. н.э.

С позиций современной медицинской науки отдельные аспекты взаимного влияния патологических изменений пищеварительной и дыхательной систем объясняются их тесными анатомическими и функциональными связями вследствие общности

иннервации, крово- и лимфообращения. Кроме того, бронхолегочная система имеет общие морфологические признаки с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) вследствие их эмбрионального родства [1], так как обе системы формируются из одного зародышевого листка – энтодермы, а легкие являются выростом первичной кишечной трубки [2]. Схемы формирования дыхательной системы из пищеварительной трубки представлены на рис. 1 и 2 [3].

В настоящее время медицина располагает многочисленными примерами, свидетельствующими о вовлечении бронхолегочной системы в патологический процесс при различных заболеваниях и патологических состояниях ЖКТ.

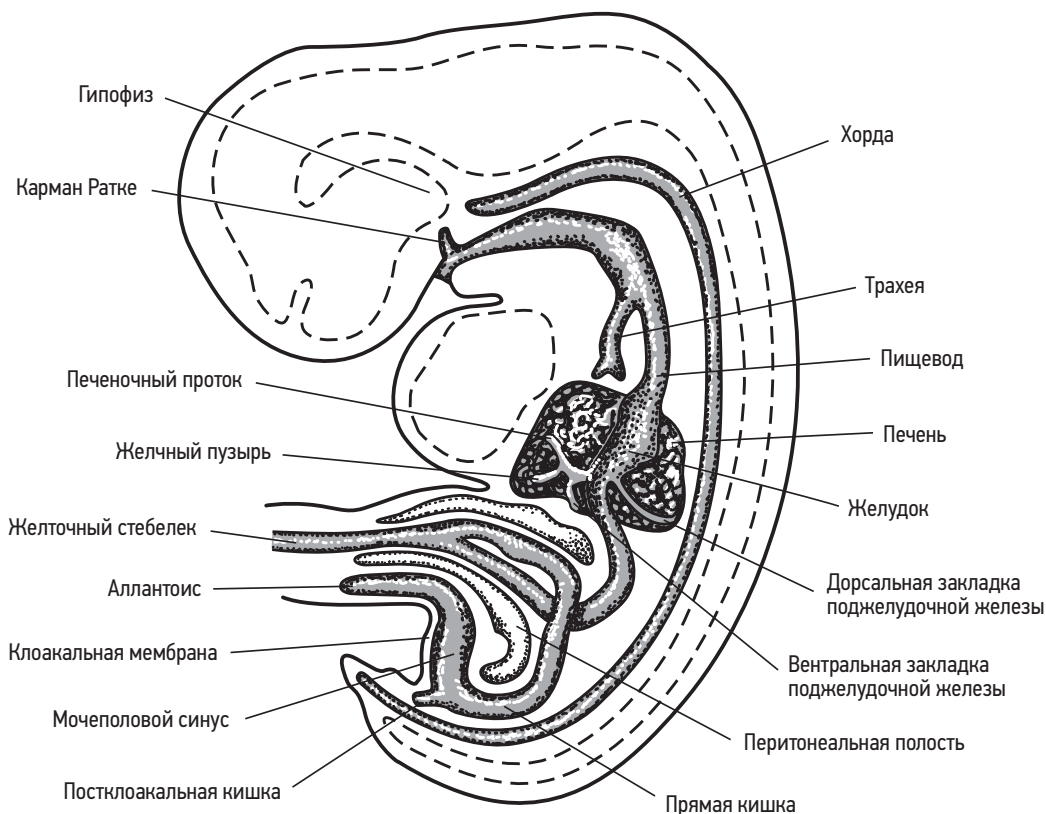


Рис. 1. Формирование дыхательной системы из пищеварительной трубки

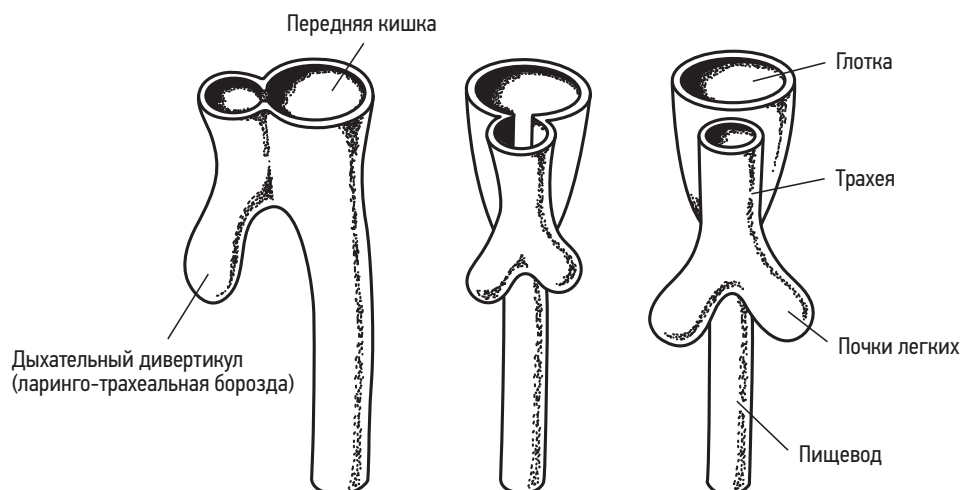


Рис. 2. Разделение передней кишки на пищевод и дыхательный дивертикул (трахею) в течение 3-й и 4-й недель беременности у человека

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология бронхолегочной системы

В последние десятилетия внимание медицинского сообщества привлекает проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), под которой понимают комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, возникающих в результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Повышенный интерес к ГЭРБ определяется не только ее высокой распространенностью, продолжающимся ростом заболеваемости, но и весьма существенной проблемой — негативным влиянием на другие органы и системы, усугубляющим течение сопутствующих заболеваний и приводящим к удлинению сроков госпитализации, увеличению затрат на медицинское обслуживание и ухудшению качества жизни самих больных.

Значительное количество работ, посвященных изучению взаимосвязи патологии дыхательной системы с ГЭРБ, появилось, когда стали применять метод 24-часовой рН-метрии, позволяющий достоверно подтвердить или опровергнуть наличие кислого рефлюкса. Появляется все больше свидетельств, что гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), т. е. обратный заброс содержимого желудка в пищевод, отвечает за развитие таких респираторных симптомов, как кашель, одышка, хрипы, приступы затрудненного дыхания, повторяющиеся бронхопневмонии (в т. ч. рецидивирующие пневмонии). В клинической практике данный симптомокомплекс обозначают как внепищеводный бронхолегочный синдром, ассоциированный с ГЭРБ. Кроме того, появляются данные, что ГЭР может способствовать развитию интерстициального заболевания легких или ухудшать его течение, приводить к дисфункции легочного трансплантата.

Неблагоприятное взаимодействие между ГЭР и бронхолегочной патологией со временем превращается в порочный круг: сначала ГЭР может вызывать и поддерживать хроническое рецидиви-

рующее бронхолегочное воспаление и нарушение бронхиальной проходимости. Обструктивные заболевания легких, в свою очередь, способствуют развитию ГЭР посредством функциональных, анатомических и физиологических факторов (изменение механики дыхания, увеличение легочной гиперинфляции, нарушение антирефлюксного барьера и пр.), а также вследствие применения для лечения обструктивных заболеваний легких лекарственных препаратов, снижающих тонус гладкой мускулатуры желудка и пищеводного сфинктера (теофиллина, β_2 -адреноагонистов, глюкокортикостероидов [ГКС]).

Установить частоту ассоциаций ГЭР и респираторных симптомов бывает трудно из-за разнообразия методов диагностики, применявшихся в прошлом, и неоднородности исследуемой популяции. Вполне обоснованным представляется мнение специалистов о том, что для объективной оценки роли ГЭР в развитии легочной патологии и для определения мероприятий, наиболее эффективных в предупреждении респираторных последствий ГЭР, необходимы дальнейшие клинические исследования с использованием всех диагностических процедур, указывающих на возможность аспирации желудочного рефлюктата: внутрипищеводной рН-импедансометрии, сцинтиграфии, определения биомаркеров рефлюкса (например, концентрации пепсина и желчных кислот в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [БАЛ]) [4].

Обнаружению взаимосвязи между ГЭР и хроническими заболеваниями дыхательных путей способствует наличие в анамнезе кашля, ночных респираторных симптомов, периодически возникающей осиплости голоса у пациентов с клиническими проявлениями рефлюкса.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма

В 1802 г. *Heberten* описал случаи резкого затруднения дыхания у больных БА после обильного приема пищи. Позднее предположение о взаимосвязи брон-

хоспазма с ГЭР высказал и выдающийся английский клиницист *Уильям Ослер*, описавший в 1892 г. приступ удушья после еды и первым указавший на роль стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода в развитии бронхоспазма. В 1946 г. *Мендельсоном* был описан случай развития бронхоспазма на фоне аспирации желудочного содержимого. Данные наблюдения легли в основу 2 главенствующих теорий возникновения приступов бронхиальной астмы (БА) при ГЭРБ: рефлекторной и аспирационной [5].

Согласно рефлекторной теории, при невысоком дистальном рефлюксе заброс кислого желудочного содержимого в нижнюю часть пищевода вызывает раздражение расположенных в данной зоне вагусных рецепторов и стимулирует опосредуемый парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы бронхоспазм. Согласно аспирационной теории, высокий проксимальный заброс желудочного содержимого из пищевода в просвет бронхиального дерева (микроаспирация) является мощным триггером для бронхоконстрикции вследствие активации афферентных волокон, ядер и эфферентных волокон блуждающего нерва и развития в дальнейшем хронического кашля, бронхита, химического пневмонита или рецидивирующих бактериальных пневмоний.

К факторам, провоцирующим ГЭР, относятся любые состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления и/или снижающие тонус нижнего пищеводного сфинктера. К ним относятся метеоризм и запоры, дуоденостаз и пилороспазм, беременность, наклоны туловища и горизонтальное положение тела после приема пищи, ожирение, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя и некоторых пищевых продуктов (кофе, шоколада, цитрусовых, томатов, перца, острых приправ и блюд, жиров и пр.), прием отдельных препаратов (нитратов, антагонистов кальция, М-холиномиметиков, ксантинов и пр.).

Ведущая роль в антирефлюксном барьере принадлежит нижнему пищеводному сфинктеру, снижение тонуса и дисфункция которого являются основными факторами в патофизиологии ГЭРБ. Развитию патологического ГЭР способствует также замедление пищеводного клиренса, связанное с ослаблением перистальтики пищевода. Одним из факторов, нарушающих тонус нижнего пищеводного сфинктера, моторику и клиренс пищевода, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Важную роль при ГЭРБ играет и состояние верхнего пищеводного сфинктера, который наряду с перистальтикой пищевода является важным защитным механизмом, препятствующим аспирации желудочного содержимого в респираторный тракт.

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что сочетание БА и ГЭРБ встречается в 34–89% случаев. Последние данные подтвердили высокую распространенность ГЭРБ среди пациентов с БА [6]. Симптомы ГЭРБ испытывают

33–90% больных БА [7, 8] по сравнению с 5–10% в общей популяции [9]. У данной категории лиц чаще всего выявляются следующие симптомы: изжога (90%), отрыжка воздухом (75%), боль за грудиной (20%), тяжесть в эпигастральной области (65%), избыточная саливация во время сна (70%), кашель на фоне диспепсии (80%) [10]. *C. Ozcan et al.* установили, что среди пациентов детского возраста, у которых ГЭРБ сочетается с респираторными симптомами, в БА встречается в ~ 7 раз чаще, чем среди больных ГЭРБ без бронхолегочных проявлений: у 35,3 vs 5,3% соответственно [11]. Данное обстоятельство диктует необходимость тщательного обследования детей, имеющих респираторные симптомы и ГЭРБ, на наличие скрытой БА.

Как известно, ГЭР не всегда сопровождается появлением симптомов ГЭРБ, тогда речь идет о так называемом немом рефлюксе, выявляемом с помощью 24-часовой рН-метрии. Бессимптомное течение ГЭРБ имеет место, по разным данным, у 24–30% пациентов с БА [7, 12].

Среди больных, страдающих сочетанием БА и ГЭРБ, отмечена высокая распространенность грыж пищеводного отверстия диафрагмы (до 60%), рефлюкс-эзофагитов (до 42%). *О.В. Иванова и др.* выявили наличие патологического ГЭР у 65% таких пациентов [13]. Только в горизонтальном положении тела ГЭР имел место в 20% случаев, только в вертикальном – в 10%, в обоих положениях – у 35% больных.

Взаимосвязь ГЭР с одними проявлениями бронхолегочной патологии считается доказанной, с другими – не совсем определенной. Согласно Монреальской классификации ГЭРБ [14], БА и хронический кашель относятся к внепищеводным проявлениям ГЭРБ, связь которых с рефлюксом установлена.

В 1977 г. *Irwin et al.* опубликовали обзор, посвященный вопросам установления причин хронического кашля с помощью анатомического диагностического протокола, согласно которому знание анатомического строения кашлевого рефлекса позволяет выявлять причины кашля, находящиеся за пределами бронхолегочной системы [15]. Использование этого системного протокола позволяет установить причину возникновения кашля у обследуемых, а применение специфической терапии приводит к разрешению кашля в 50–60% случаев. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у некурящих пациентов с хроническим кашлем в первую очередь должны быть исключены 3 его возможные причины: постназальный затек, БА и ГЭРБ, на долю которых приходится до 90% случаев хронического кашля, при этом ГЭРБ является его причиной в 10–70% случаев [16–18].

В связи с вышесказанным исследователи закономерно задаются вопросом: могут ли изменение образа жизни и подавление выработки соляной кислоты предотвратить неблагоприятные последствия

ГЭР на дыхательную систему? Вопрос до настоящего времени остается открытым. Существует мнение, что тщательное консервативное лечение или хирургическая коррекция ГЭР приводит к снижению респираторных симптомов в большинстве случаев [19], поэтому в клинической практике для своевременного и эффективного лечения рекомендовано регулярно рассматривать возможную связь между легочными заболеваниями и ГЭР.

В то же время анализ последних данных показывает несколько противоречивые результаты, касающиеся улучшения контроля БА на фоне лечения ГЭРБ. Некоторые зарубежные национальные руководства рекомендуют пробное лечение ГЭРБ для симптоматических больных БА даже без симптомов ГЭРБ. Однако крупное многоцентровое исследование продемонстрировало, что лечение бессимптомной ГЭРБ ингибиторами протонной помпы не улучшает контроль БА по оценкам легочной функции, не влияет на частоту возникновения симптомов и обострений БА и на показатели качества жизни больных. Полученные результаты обосновывают вывод, что практика проведения антирефлюксной терапии пациентам с плохо контролируемой легкой и умеренной БА как с симптомами ГЭРБ, так и без них не является полезной [20]. *K. Blake et al.*, специалисты по детской БА, не только отмечают отсутствие эффекта от рутинного использования антирефлюксной терапии на течение плохо контролируемой БА, но и сообщают о превалировании побочных эффектов в виде симптоматических респираторных инфекций на фоне данного лечения [21]. При этом не исключается, что крупные контролируемые исследования в будущем, возможно, позволят продемонстрировать пользу от подобной терапии, превышающую описанные риски.

Проведение пробной эмпирической терапии ингибиторами протонной помпы рекомендуется пациентам с подозрением на ГЭРБ-ассоциированные внепищеводные проявления в качестве первоначальной их диагностики. В тех случаях, у пациентов с предполагаемыми внепищеводными проявлениями ГЭРБ отсутствует положительный ответ на пробную терапию, дальнейшее ее проведение не показано, так как сопутствующие ГЭРБ симптомы, предположительно, имеют другую причину [22].

Имеются данные, что ГЭР может стать причиной обструктивного апноэ, которое отвечает за внезапную необъяснимую смерть у грудных детей. Эти выводы базируются на сходных эпидемиологических характеристиках обеих патологий и на подтверждении эпизодов рефлюкса, предшествующих началу обструктивного апноэ [19].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и идиопатический легочный фиброз

Работы последних лет свидетельствуют о возросшем интересе исследователей к проблеме возможного влияния патологического ГЭР на развитие

идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Хотя патогенез ИЛФ до сих пор неизвестен, появляется все больше свидетельств, что патологический рефлюкс и аспирация желудочного содержимого могут играть определенную роль в развитии данного заболевания, однако доказать подобную связь непросто. В связи с этим ИЛФ, в отличие от БА и хронического кашля, в соответствии с вышеупомянутой Монреальской классификацией относится к внепищеводным проявлениям ГЭРБ, связь которого с ГЭР лишь предполагается.

Учитывая всю серьезность проблемы ИЛФ (медиана выживаемости больных после установления диагноза составляет 2–3 года), активно ведутся поиски возможных причин развития заболевания и факторов, усугубляющих его течение. ГЭР рассматривается как один из факторов, способных негативно влиять не только на состояние легких у больных с легочным фиброзом, но и на состояние легочного трансплантата [23], о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований. Так, *M.G. Patti et al.* выявили ГЭРБ у 66% обследованных ими пациентов с ИЛФ [24]. *G. Raha et al.* в исследовании с участием 46 больных с ИЛФ провели 24-часовую рН-метрию, по результатам которой 68,6% обследованных имели риск микроаспирации [25]. Об этом же свидетельствует обнаружение пепсина в жидкости БАЛ больных с обострением ИЛФ [26].

В двух ретроспективных когортных исследованиях, включивших 204 [27] и 242 [28] больных ИЛФ, установлено, что в случаях подтвержденного диагноза ГЭРБ подавляющая кислота терапия ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов замедляет прогрессирование легочного фиброза и значительно увеличивает продолжительность жизни.

M.E. Allaix et al. обследовали 80 пациентов с изолированной ГЭРБ и 22 больных с сочетанием ГЭРБ и ИЛФ [29]. В результате выявлены достоверное снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера, более частый проксимальный рефлюкс и замедление клиренса кислоты у лиц с сочетанием ГЭРБ и ИЛФ по сравнению с пациентами с изолированной ГЭРБ. Авторы приходят к выводу, что на ранних стадиях диагностики ИЛФ в сочетании с ГЭРБ у больных с риском аспирации должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении ГЭРБ, которое может оказаться более эффективным в предотвращении прогрессирования болезни легких.

Этот вопрос особенно актуален в контексте проблемы легочной трансплантации. Последние данные показали потенциальную роль ГЭРБ в развитии легочного фиброза и облитерирующего бронхоолита у больных с легочным трансплантатом [30]. Отмечено, что антирефлюксные операции могут быть эффективными для реципиентов, если есть доказательства дисфункции аллотрансплантата, связанной с ГЭР [4, 31]. Согласно другим данным, антирефлюксная хирургия в виде фундопликации по Нис-

сену у больных с легочным трансплантатом и ГЭРБ не оказывает существенного влияния на легочную функцию в течение 3 мес наблюдения после операции, однако может быть полезна для облегчения симптомов ГЭРБ [32].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией

Имеются отдельные примеры взаимосвязи ГЭР и облитерирующего бронхолита с организуемой пневмонией (ОБОП) у взрослых. *J.R. Liu et al.* впервые описали случаи ОБОП, подтвержденные биопсией легких, у 2 пациентов детского возраста, у которых диагноз ГЭР был установлен на основании 24-часовой рН-метрии [33]. Учитывая, что других причин для развития ОБОП у данных пациентов не имелось, сделан вывод о взаимосвязи между ГЭР и облитерирующим бронхолитом и ОП. Косвенным подтверждением прямой связи между заболеваниями стало обратное развитие ОБОП на фоне антирефлюксной терапии и применения ГКС.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хроническая обструктивная болезнь легких

Особое место в изучении роли ГЭРБ в развитии бронхолегочной патологии занимает проблема взаимосвязи ГЭР и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Механизмы, лежащие в основе обострения ХОБЛ, до сих пор недостаточно изучены. Эта проблема всегда была предметом клинических исследований, поскольку обострения ХОБЛ связаны с ухудшением качества жизни, ускоренным снижением функции легких, частыми госпитализациями, повышенным риском смерти и высоким уровнем использования ресурсов здравоохранения. Согласно имеющимся данным, определенная роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит сопутствующим заболеваниям, в т. ч. ГЭРБ.

Распространенность ГЭРБ при ХОБЛ, по разным сведениям, колеблется от 17 до 78% [34]. Имеются убедительные данные, что ГЭРБ может влиять на тяжесть легочного заболевания и может быть признана существенным предиктором обострений ХОБЛ, хотя конкретные причинно-следственные связи между ГЭРБ и ХОБЛ окончательно не выяснены [35]. Как было отмечено ранее, ГЭР является фактором, способствующим микроаспирации с последующим развитием нейтрофильного воспаления в дыхательных путях. Данный тип воспаления характерен также для ХОБЛ, поэтому ассоциация ГЭРБ с ХОБЛ может способствовать усилению воспалительных изменений в респираторном тракте. Данное предположение подтверждается рядом работ, свидетельствующих об увеличении числа обострений ХОБЛ, связанных с ГЭР [36–40], однако подтверждение их взаимосвязи требует дальнейших исследований с использованием адекватного многофакторного анализа.

Как свидетельствуют результаты метаанализа, проведенного *T.M. Sakae et al.*, объективное суждение о роли ГЭРБ в ухудшении течения ХОБЛ затруднено в связи с отсутствием в различных исследованиях «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ [41]. Это обстоятельство затрудняет обеспечение однородности полученных данных, так как возможна недооценка или переоценка имеющихся симптомов. Согласно исследованию *M.P. Sweet et al.*, типичные симптомы ГЭР (изжога, регургитация и дисфагия), выявленные на основании анкетирования, ограниченно коррелируют с объективно подтвержденным рефлюксом: чувствительность составляет 89,5%, а специфичность — только 47,1% [42]. Эти данные делают результаты исследований на основе вопросников менее точными по сравнению с теми исследованиями, в которых используются более специфичные методы выявления ГЭР, такие как 24-часовая рН-метрия и сцинтиграфия пищевода. Данные, полученные с привлечением объективных критериев рефлюкса, демонстрируют тесную ассоциацию между симптомами ГЭР и обострением ХОБЛ [43]. Тем не менее, несмотря на различные методы диагностики ГЭР в ряде приводимых исследований [39, 40, 43–47], все они демонстрируют однородность данных о повышенном риске обострений ХОБЛ у пациентов с ГЭР.

Результаты того же метаанализа *T.M. Sakae et al.* подтвердили, что ГЭР является фактором, способствующим прогрессированию ХОБЛ. Как свидетельствуют его результаты, риск обострения ХОБЛ у больных с ГЭРБ в 7 раз превышал таковой у больных, не имевших ГЭРБ в анамнезе ($n = 341$). Больные с ГЭР демонстрировали большее число обострений в год ($n = 2418$) по сравнению с пациентами без ГЭР. Согласно *I.E. Rascon-Aguilar*, среди лиц, получавших антирефлюксную терапию и не имевших симптомов ГЭРБ, число ежегодных обострений ХОБЛ имеет тенденцию к снижению [39]. Отмечена также высокая распространенность ГЭР среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [41, 45]. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что, объективно оценивая наличие ГЭР у больных с ХОБЛ, можно определить будущую стратегию для уменьшения или контроля симптомов рефлюкса с целью последующего снижения частоты обострений ХОБЛ.

Неменьший интерес вызывает вопрос о неблагоприятном влиянии ХОБЛ на состояние органов ЖКТ. Накапливаются факты корреляции легочной патологии с изменениями слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. В ряде исследовательских работ показано, что у $\sim 1/4$ больных хроническим бронхитом выявляется язвенная болезнь, в остальных случаях имеют место различные формы хронического гастрита и дуоденита. При этом морфологические признаки хронического гастрита диагностируются у всех больных без исключения. Важное место в развитии патологии гастродуоденальной зоны у больных с длительно текущей

ХОБЛ и дыхательной недостаточностью отводится респираторной гипоксии и системной гипоксемии, опосредованно и напрямую влияющим на слизистую оболочку ЖКТ с последующей активацией цитокинов и повышением проницаемости слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Кроме того, кислородное голодание приводит к расстройствам кровообращения вследствие агрегации тромбоцитов и тромбообразования в микроциркуляторном русле желудка [48]. Поэтому изучение состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта у больных с хронической обструктивной легочной патологией является важным аспектом для разработки адекватных подходов к лечению ХОБЛ с сочетанной патологией верхних отделов ЖКТ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и муковисцидоз

В последние годы появился интерес к изучению влияния ГЭРБ на респираторную симптоматику у взрослых и детей, больных муковисцидозом. Имеется ряд работ, свидетельствующих о том, что кашель у больных муковисцидозом не всегда связан с основным заболеванием, а может быть ассоциирован с кислым ГЭР. Последний выявляется значительно чаще у данной когорты пациентов по сравнению с общей популяцией. Предполагается, что раннее выявление бессимптомного патологического ГЭР и своевременно проведенная антирефлюксная терапия помогут защитить легочную функцию у больных муковисцидозом [49, 50].

Воспалительные заболевания кишечника и патология бронхолегочной системы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона – являются одними из наиболее тяжелых соматических заболеваний пищеварительной системы из-за тяжести течения, частоты осложнений и уровня летальности. По тяжести течения, частоте осложнений и потере трудоспособности в молодом возрасте ВЗК занимают одно из первых мест в структуре болезней ЖКТ.

Установлено, что хронические неспецифические ВЗК сопровождаются повышенной циркуляцией цитокинов с различными функциональными свойствами. Продуцируемые Т-хелперами 1-го и 2-го типа цитокины стимулируют как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы, регулируют межклеточные связи и развитие интегрированной реакции со стороны иммунной системы. Имеются данные об участии интерлейкина (IL)-1, -2, -4, -8, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (INF) в развитии не только локального патологического процесса, но и общих воспалительных реакций.

Причина внекишечных поражений при ВЗК точно не установлена. Считается, что все эти осложнения представляют собой аномальные реакции иммунной системы, проявляющиеся выработкой антител к собственным клеточным белкам, в т. ч. ан-

тилимфоцитарных антител и циркулирующих иммунных комплексов. Активация иммунной системы приводит к развитию гранулематозного воспаления и васкулитов не только в кишечнике, но и в других органах. Доказано, что у больных с внекишечными осложнениями значительно увеличена концентрация иммуноглобулина (Ig) G и A и циркулирующих иммунных комплексов, что подтверждает активацию гуморального иммунитета. Кроме того, в формировании патологического воспалительного ответа участвуют чужеродные, в т. ч. токсические, агенты, поступающие в организм из просвета кишки. Не исключается также метастатическое поражение различных органов, влияние кишечных бактерий-комменсалов и генетических факторов на развитие системной патологии. Нарушения барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки с повышенной выработкой серотонина и гистамина и нарушением микроциркуляции могут не только являться причиной поддержания хронического воспаления в кишечнике, но и вызывать формирование различных внекишечных проявлений.

Поражение дыхательной системы при ВЗК является одной из малоизученных проблем современной гастроэнтерологии. До середины 1970-х гг. поражения легких у больных ВЗК считались крайне редким явлением и не ассоциировались с основным заболеванием. Бронхолегочная патология была впервые внесена в список системных проявлений ВЗК благодаря вышедшей в 1976 г. статье *S. C. Kraft et al.*, в которой сообщалось о необъяснимых бронхолегочных поражениях у больных ВЗК [51]. Между тем еще представители античной медицины, объединив легкие и толстую кишку в пару связанных между собой органов, отметили, что патологические изменения в одном из них приводят к изменениям в другом органе. Помимо упомянутого ранее эмбрионального родства, обуславливающего общность морфологического строения бронхиального и кишечного эпителия, взаимосвязь пищеварительной и дыхательной систем сравнительно недавно была подтверждена на молекулярном уровне трудами иммунологов Канзасского университета. *J. M. Luo et al.* обнаружили молекулы сурфактантного протеина А в резцированных сегментах кишки у больных язвенным колитом и болезнью Крона; причем, содержание сурфактантного белка (SP)-А в пораженных участках слизистой оболочки кишки превосходило таковое в окружающей неповрежденной ткани [52]. Учитывая, что SP-А является важной молекулой местной защиты легких от повреждающих факторов, учеными сделан вывод о тесной взаимосвязи легких и кишечника, проявляющейся при иммунологической защите поврежденного органа.

Появившиеся в течение последних десятилетий новые технологии в области обработки рентгеновских изображений привели к более глубокому пониманию анатомии и физиологии легочных нарушений у больных ВЗК и значительно повысили ин-

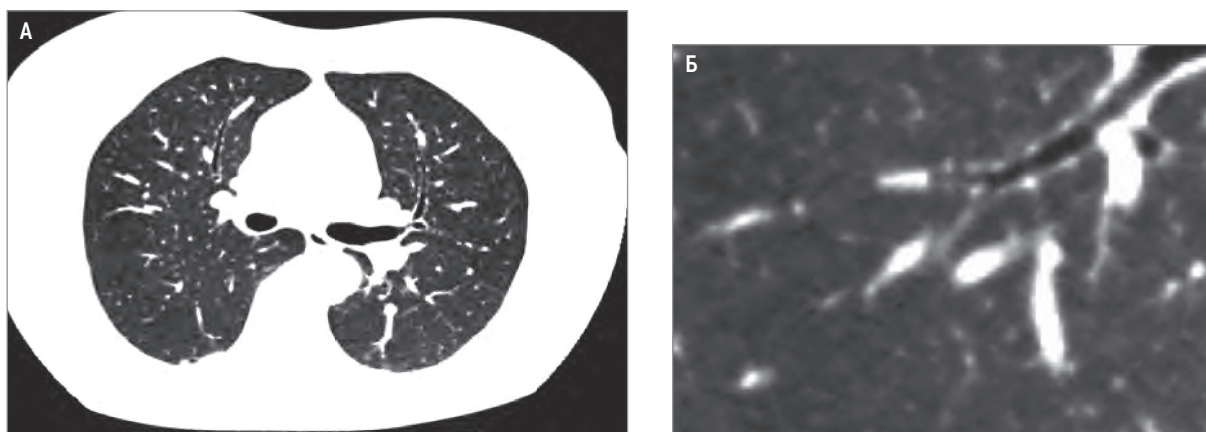


Рис. 3. Признаки бронхита у некурящей больной язвенным колитом без бронхолегочной патологии в анамнезе: А – симптом «трамвайных рельсов»; Б – неравномерное утолщение и уплотнение стенок бронхов. Компьютерная томография

терес исследователей к данной проблеме. Благодаря применению компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и функциональных методов исследования дыхательной системы появились доказательства более частого, чем принято считать, вовлечения респираторной системы в патологический процесс при ВЗК [53, 54]. Как свидетельствуют данные литературы и результаты наших собственных исследований [55], в патологический процесс при ВЗК могут вовлекаться все структуры респираторной системы: дыхательные пути, легочная ткань и плевра. Также в ряде публикаций указано на возможный синдром перекреста при ВЗК. *H. Black et al.* упоминают о большей частоте саркоидоза и БА среди больных ВЗК по сравнению с общей популяцией [56]. Поражения трахеобронхиального дерева у больных ВЗК считаются наиболее частой бронхолегочной патологией и характеризуются развитием трахеита, бронхита (рис. 3), трахеобронхита, бронхиолита, воспалительных стенозов трахеи и бронхов, бронхоэктазов (рис. 4).

При бронхоскопическом исследовании у больных с патологией крупных дыхательных путей обычно



Рис. 4. Бронхоэктазы, симптом «матового стекла» и мозаичность пневматизации легочной ткани у некурящей больной язвенным колитом без бронхолегочной патологии в анамнезе, выявленные на фоне длительного непродуктивного кашля. Компьютерная томография

отмечают их выраженное воспаление, в ряде случаев – сужение трахеи и бронхов вплоть до развития выраженных стенозов (рис. 5).

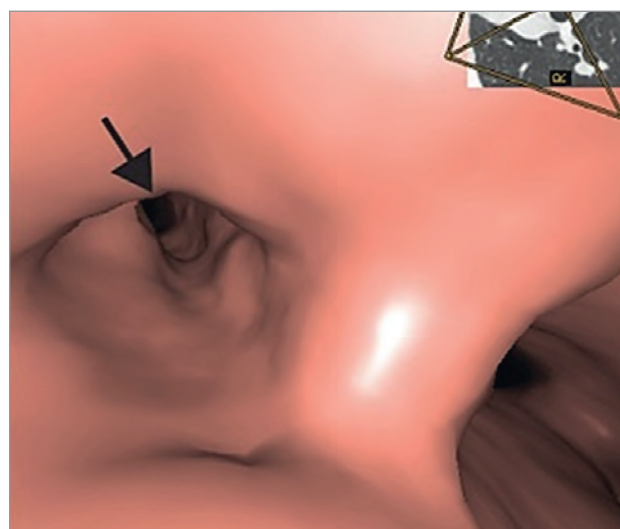
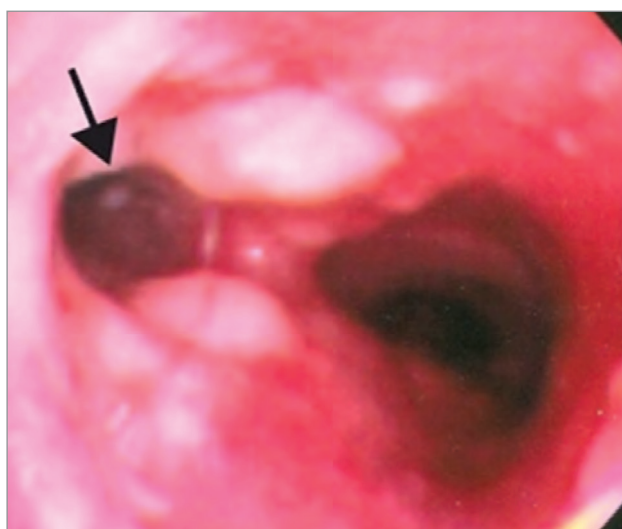


Рис. 5. Стеноз левого главного бронха у больного язвенным колитом

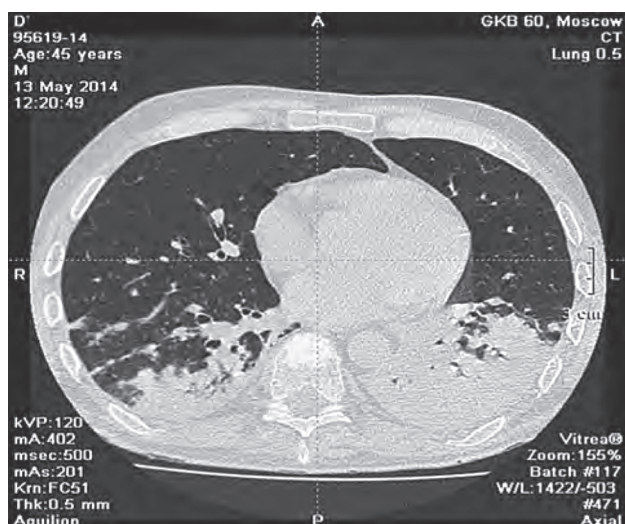


Рис. 6. Признаки двусторонней организуемой пневмонии у пациента с язвенным колитом. Компьютерная томография

Гистологические исследования подтверждают наличие воспалительных клеток и изъязвлений слизистой оболочки дыхательного тракта [57–59].

Изменения легочной ткани у больных ВЗК могут быть представлены облитерирующим ОБОП (рис. 6), пневмонией – неспецифической интерстициальной, десквамативной интерстициальной, гранулематозной интерстициальной (у пациентов с болезнью Крона), эозинофильной, а также альвеолитами и вторичной пневмонией у больных с бронхоэктазами [60–63]. Патология плевры у больных ВЗК обычно представлена плевральными утолщениями и наслоениями, могут иметь место плевриты и плевроперикардиты [64].

Как свидетельствуют имеющиеся данные, бронхолегочная патология обычно возникает после манифестации ВЗК, реже предшествует заболеванию кишечника, может иметь и не иметь связи с обострением кишечных симптомов. В ряде описанных случаев точный диагноз и связь бронхолегочных расстройств с ВЗК не были установлены в течение многих лет, из-за чего адекватное лечение не было начато своевременно. Имеются также данные, что колэктомия является фактором риска развития легочной патологии в послеоперационном периоде [64]. Доказаны случаи формирования бронхоэктазов у больных ВЗК после перенесенной колэктомии [65, 66].

Легочные функциональные тесты у пациентов с ВЗК показывают, что при язвенном колите и болезни Крона может отмечаться легочная дисфункция, необъяснимая иными причинами, кроме основного заболевания. Среди наиболее распространенных нарушений легочной функции упоминаются снижение диффузионной способности легких, обструктивные и/или рестриктивные нарушения вентиляции. В подавляющем большинстве случаев данные нарушения не сопровождаются клинической симптоматикой, что свидетельствует о более частом субклиническом

течении бронхолегочной патологии при ВЗК [55, 67, 68]. Кроме того, у большинства больных ВЗК с нарушением ФВД отсутствуют изменения на обычной рентгенограмме легких, что свидетельствует о низкой чувствительности рутинного рентгенологического исследования. Поэтому при выявлении у больных ВЗК нарушений ФВД с целью уточнения их природы и дальнейшей тактики ведения целесообразно выполнение КТВР как более чувствительного метода для выявления возможной бронхолегочной патологии. Достаточно надежным неинвазивным способом выявления легочной патологии при ВЗК считается исследование индуцированной мокроты. Используя данный метод, *Z. Fireman et al.* обнаружили высокий процент легочных изменений среди пациентов с болезнью Крона без респираторных симптомов [69]. Об этом же свидетельствуют данные *B. Wallaert et al.*, изучавших клеточный состав БАЛ у 18 больных болезнью Крона с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки и не имевших легочных клинических симптомов [70]. Отмечена высокая доля латентного лимфоцитарного альвеолита по оценке БАЛ, что также предполагает скрытое участие легких в системных проявлениях болезни Крона.

Клинически значимые проявления бронхолегочной патологии при ВЗК, по мнению многих исследователей, достаточно редки. Подобное суждение может объясняться тем, что больные ВЗК, сосредоточенные на тяжелой кишечной симптоматике, не всегда придают значение респираторным симптомам и тем более не предъявляют подобных жалоб врачу-гастроэнтерологу. При возникновении выраженных респираторных симптомов они, как правило, обращаются за помощью к врачам – терапевтам или пульмонологам, которые чаще всего также не ассоциируют легочную симптоматику с ВЗК. Поэтому при тщательном сборе анамнеза истинная частота клинических проявлений бронхолегочной патологии у больных ВЗК может оказаться выше, чем принято считать. Об этом свидетельствуют *A. Spira et al.*, описавшие случаи появления у больных ВЗК стойких и необъяснимых респираторных симптомов в виде хронического продуктивного кашля [71]. Последующая КТ органов грудной клетки выявила у них признаки хронического бронхита и бронхоэктазы. Бронхоэктатическая трансформация признается одним из наиболее частых легочных внекишечных осложнений ВЗК.

Патогенез ВЗК-ассоциированной бронхолегочной патологии до настоящего времени точно не известен. Существуют доказательства, что неспецифические воспалительные изменения под бронхиальным эпителием при ВЗК гистологически аналогичны изменениям, которые наблюдаются под эпителием толстой кишки из-за эмбрионального родства пищеварительной и дыхательной систем и морфологического сходства эпителия бронхов и толстой кишки [1, 72]. Более того, высказывают мнение, что сходство в иммунной системе слизистой кишечника и легких

ответственно за формирование бронхиальной гиперреактивности у больных ВЗК в активной стадии [73].

Первоначально предполагали, что основную ответственность за изменения бронхов и толстой кишки при ВЗК несут системные иммунологически опосредованные явления (циркулирующие иммунные комплексы) и свободные радикалы кислорода, высвобождающиеся при воспалении слизистой оболочки толстой кишки. Согласно этому, колэктомия должна приводить к нивелированию бронхолегочной патологии у оперированных больных ВЗК. Однако доказанные случаи возникновения и прогрессирования хронического бронхиального нагноения после колэктомии послужили поводом для отказа от признания эффектов циркулирующих медиаторов воспаления или активных радикалов кислорода в качестве основной причины бронхолегочной патологии у больных язвенным колитом и болезнью Крона [64, 74].

В качестве доказательства причинно-следственной связи между патологией пищеварительной и дыхательной систем был предложен перенос воспалительного феномена из ЖКТ в легкие [75]. Существует мнение, что именно системный иммунологически опосредованный феномен может быть перенесен из кишки в бронхолегочную систему (перенос воспалительных медиаторов, циркулирующих антигенов, активированных иммунных клеток) [76]. Общие патогенные антигены могут служить триггером для активации Т-клеток и макрофагов, которые, в свою очередь, способны вызывать однонаправленные воспалительные изменения одновременно в слизистой оболочке бронхов и толстой кишки.

Сочетание повреждений слизистой оболочки толстой кишки с воспалительной реакцией в бронхах и легочной ткани подтверждено нами с помощью экспериментальной модели острого колита у интактных животных (крыс) [55, 77]. В ходе эксперимента установлено, что, в отличие от контрольных животных, повреждения слизистой оболочки толстой кишки у крыс при индуцированном колите сочетаются с воспалительной реакцией в легких: наряду с изменениями в слизистой оболочке толстой кишки крыс, гистологически в стенке бронха и перибронхиально выявлена воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, сегментоядерными нейтрофилами; отмечено утолщение межальвеолярных перегородок, инфильтрация их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами (рис. 7). Предполагается также, что в развитии бронхолегочной патологии при ВЗК определенную роль может играть и общий дефект регуляции локального иммунного ответа [78].

В патогенезе бронхолегочной патологии при ВЗК значимое место может быть отведено избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-2, -4, -5 и пр.), которая отмечается при язвенном колите и болезни Крона. Известно, что TNF- α при-

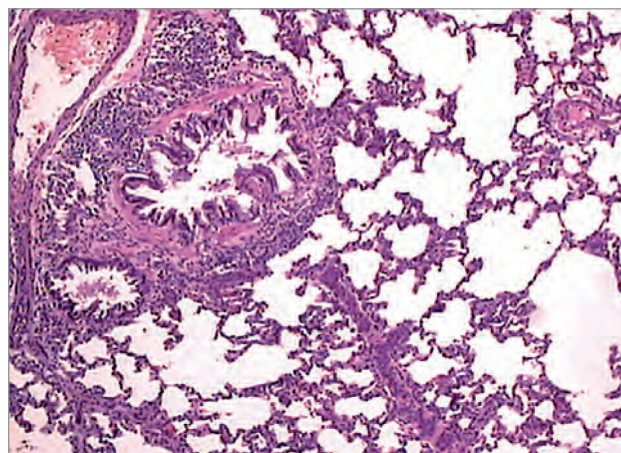


Рис. 7. Микрофотография легких крысы в острый период повреждения слизистой оболочки толстой кишки; перибронхиально и в стенке бронха – воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками с примесью сегментоядерных нейтрофилов; межальвеолярные перегородки утолщены, инфильтрированы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$

знают ключевым цитокином в патогенезе хронических заболеваний легких (БА, хронического бронхита, ХОБЛ, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома) [79]. В физиологических условиях гомеостаза биологические функции семейства TNF включают защитные эффекты, участие в кроветворении, органогенезе и механизмах клеточной пролиферации и апоптоза. Однако в условиях патологии, при гиперэкспрессии TNF- α , его высокие уровни оказывают повреждающее действие на клетки и ткани организма. Основными мишенями TNF- α в бронхах являются эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. В экспериментальных моделях на животных подтверждено, что гиперэкспрессия TNF- α приводит к патологическим изменениям, сходным с эмфиземой и легочным фиброзом [80]. Обсуждается вопрос о значении генерализованного нарушения проницаемости слизистых оболочек в патогенезе бронхолегочной патологии при ВЗК. S. Gursoy *et al.* изучили состояние альвеолярного эпителия с использованием аэрозоля технеция-99m диэтилена триамина пентауксусной кислоты для скинтиграфии у 32 больных активным язвенным колитом, 10 больных с неактивным язвенным колитом без респираторных симптомов и у 31 здорового добровольца [81]. В результате установлены ранние изменения проницаемости легочного эпителия у больных язвенным колитом, предшествующие появлению клинических симптомов и не связанные с активностью заболевания.

В целом патогенез бронхолегочной патологии при ВЗК сводится к 3 основным теориям. Теория общего антигена является самой популярной в связи с аргументом, что общий эмбриогенез легких и ЖКТ делает возможным активацию (запуск) определенных общих антигенов (например, антигена Р40), участвующих в иммунологическом повреждении пищеварительной и дыхательной систем. Вторая

теория заключается в том, что иммунные комплексы (например, pANCA) с осадением сопутствующего комплемента выборочно осаждаются в пределах кишечника, гепатобилиарной системы и легких. Третья теория опирается на предположение об общем воздействии чужеродных ингалированных и проглоченных антигенов, инициирующих одновременные органоспецифические повреждения. Вероятнее всего, при ВЗК, рассматриваемых как системные заболевания с множественной иммунопатией, могут иметь место все перечисленные механизмы легочного повреждения.

Необходимо отметить, что в настоящее время благодаря достижениям современной медицинской генетики достигнут существенный прогресс в изучении генетической основы язвенного колита и болезни Крона, выявлены 163 локуса генов, ассоциированных с развитием ВЗК. Было показано, что обнаруженные генетические факторы риска взаимодействуют с путями развития заболеваний. Точно так же были выявлены генетические факторы риска возникновения внекишечных проявлений ВЗК, некоторые из них имели связь с заболеванием. Анализ перекрестных генетических локусов показал, что патогенетический перекрест между ВЗК и внекишечными проявлениями (рис. 8) частично связан с генетической предрасположенностью и ограничивается не только общими генами риска, но и отдельными общими биологическими путями [82]. Эти данные очень важны, в первую очередь для понимания патогенетических механизмов, ведущих к возникно-

ванию иммуноопосредованных внекишечных проявлений ВЗК. Во-вторых, распределение пациентов по группам на основании отдельных биологических путей поможет стратифицировать больных и прогнозировать развитие внекишечных проявлений в будущем, а также разрабатывать специальные протоколы скрининга определенных заболеваний.

Как известно, бронхолегочная патология может быть связана с ВЗК не только определенными патогенетическими механизмами, но и быть следствием лекарственно обусловленных или инфекционных повреждений легких. Поэтому выявление легочной патологии у больных ВЗК ставит перед клиницистами сложную задачу дифференциальной диагностики ВЗК-ассоциированных, лекарственно обусловленных и инфекционных легочных поражений.

Имеются многочисленные данные о токсическом влиянии на легочную ткань лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВЗК: сульфасалазина, аминосалициловой кислоты, метотрексата, азатиоприна, инфликсимаба и др. Описаны случаи развития следующих заболеваний: фиброзирующего альвеолита и ОБОП – на фоне применения сульфасалазина, азатиоприна и меркаптопурина; эозинофильной пневмонии, связанной с приемом месалазина, гиперсенситивного пневмонита; легочного фиброза при использовании метотрексата.

Приводимые в литературе примеры диагностических и лечебных ошибок, приведших к фатальным последствиям [83, 84], свидетельствуют о важности своевременного определения причин бронхолегочной патологии у больных ВЗК. Последнее диктуется различной тактикой ведения таких больных. Накопленный опыт свидетельствует об эффективности системных ГКС для лечения ВЗК-ассоциированной и медикаментозно-индуцированной бронхолегочной патологии с той разницей, что лекарственно обусловленные легочные поражения требуют обязательной отмены проводимой патогенетической терапии. Дозы ГКС и режим введения зависят от степени выраженности патологии и накопленного клинического опыта. При доказанной бактериальной природе бронхолегочной патологии у больных ВЗК необходимо назначение соответствующих антибактериальных препаратов.

Литература

1. Report on the global AIDS epidemic UN AIDS / 08.25E / JC1510E. Joint United Nations Programmed on HIV/AIDS (UN AIDS) 2008. URL: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_reportj3pl_10_ru.pdf.
2. Global tuberculosis control: WHO report. 2013. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf).
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / под ред. акад. РАН В.В. Покровского. М., 2014.

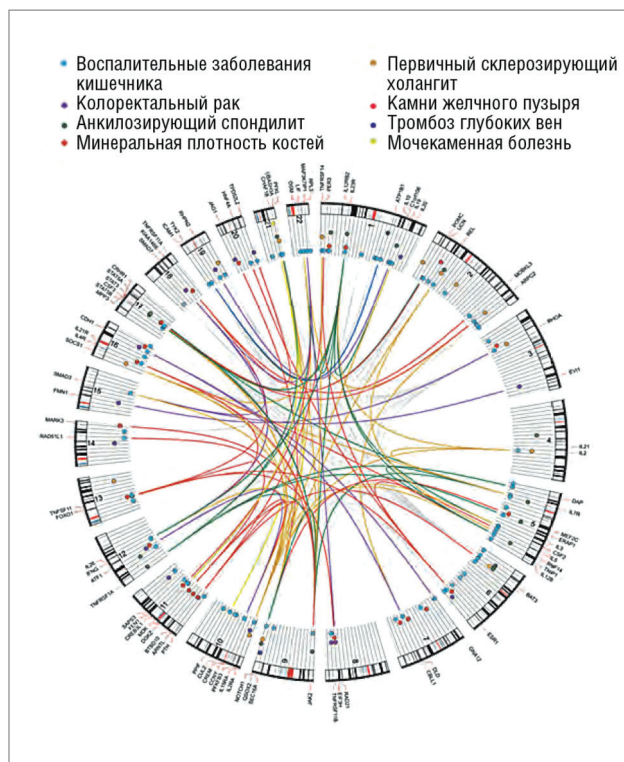


Рис. 8. Белок-белковые взаимодействия между локусами воспалительных заболеваний кишечника и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника

4. Мишин В.Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных. Справочник поликлинического врача. 2010; 7: 54–57.
5. Мишина А.В., Дитятков А.Е., Мишин В.Ю. и др. Роль кабинета фтизиатрической помощи в повышении качества диспансерного наблюдения за больным ВИЧ-инфекцией в мегаполисе. Туберкулез и соц. значим. забол. 2014; 3: 81–82.
6. Мишин В.Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных. *Consilium medicum*. 2008. Том. 10; 10: 9–14.
7. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. *Медицинский алфавит. Эпидемиол. и гигиена*. 2012; 4: 8–14.
8. Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 10: 9–12.
9. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения. *Мед. алфавит*. 2014; 4. Эпидемиология и гигиена. 2014; 1: 50–56.
10. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерлигов С.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012–2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы М., 2014.
11. Эйсмонт Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2013. 47 с.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 932 от 15 ноября 2012 г. «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации».
13. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: проблемы диагностики и лечения с позиций доказательной медицины. *Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана*. Ташкент, 2015. 35–41.
14. Фролова О.П., Шукина И.В., Новоселова О.А. и др. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 4: 26–31.
15. Бабаева И.Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2007. 42 с.
16. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. М., 2010.
17. Зимина В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: автореф. дис. ... д-ра канд. наук. М., 2012.
18. Иванов А.К., Максимов Г.В., Мукомолов С.Л. и др. Плевриты у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. *Журн. инфект.* 2014; 6(1): 24–27.
19. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н. и др. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. М., 2012.
20. *Фтизиатрия. Национальное руководство* / под ред. М.И. Перельмана. М., 2007.
21. Havlir D.V. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*. 2008. 300: 423–430.
22. Holmes C.B. CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment. *J. Acquir. Im. Defic. Syndr.* 2006. 42: 464–469.
23. Kingkaew N., Sangtong B., Amnuaiphon W. et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13(6): 722–729.
24. Sterling T. HIV-infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50(Suppl. 3): S223–S230.
25. Фролова О.П., Кравченко А.В., Юрин О.Г. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом. *Инфекц. болезни*. 2009; 4: 70–74.
26. Мишин В.Ю., Мишина В.Ю., Рымонова И.В. и др. Сравнительная эффективность режимов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при высоком уровне региональной множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана*. Ташкент, 2015. 121–122.
27. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г. / пер. с англ. ВОЗ, 2013.
28. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Митрушкина В.И. и др. Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; 4: 61–67.
29. Ruiz-Navarro M.D., Espinosa J.A., Hernandez M.J. et al. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain. *Grupo de Trabajo del PMIT-2. Arch. Bronconeumol.* 2005; 41(7): 363–370.
30. Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2005. 36 с.
31. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений. *Мед. акад. журн.* 2013; 13(4): 87–91.
32. Шилова М.В. Туберкулез в России. М., 2014.

33. Мишин В.Ю. О противоречиях в Российских клинических рекомендациях по химиотерапии больных туберкулезом легких с позиций доказательной медицины: метаанализ и систематический обзор литературы. Пульмонология. 2014; 2: 80–90.
34. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Клинические рекомендации по химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при различном уровне региональной и индивидуальной лекарственной устойчивости возбудителя с позиций доказательств. Актуальные вопросы военной фтизиатрии. Сб. науч. трудов. Вып. VI. Пушкино, 2015. 80–92.
35. Мордык А.В., Л.В. Пузырева Л.В., Ситникова С.В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Журн. инфектол. 2014; 6(3): 51–55.
36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
37. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2015. Вып XVI.
38. Боровицкий В.С. Сравнительная эффективность ПБ и стандартного I режима химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний. Пульмонология. 2013; 5: 67–71.
39. Гладких С.П., Коваленко О.О., Мартынова Л.П. и др. Феназид – новое противотуберкулезное соединение (экспериментальное исследование). Тезисы докладов II Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1995. 249.
40. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Голышевская В.И. и др. Эффективность феназида в комбинации с химиотерапией, впервые выявленные и рецидивного туберкулеза легких. Пробл. туб. 2000; 3: 25–28.
41. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М., 2007.
42. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2009.
43. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мякишева Т.В. и др. Сравнительная эффективность ПБ и I режимов химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных учреждениях. Туб. и болезни легких. 2012; 4: 18–26.
44. Мишин В.Ю., Кононец А.С. Эффективность химиотерапии и стойкость клинического излечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций доказательной медицины. Пульмонология. 2012; 5: 41–49.
45. Сельцовский П.П., Иртуганова О.А., Слогодская Н.С. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида. Пробл. туб. 2001; 8: 29–31.
46. Diacon A.H. Combination therapy is just one emerging weapon in the fight against tuberculosis HIV-positive population. Lancet. 2012; 487: 14–21.
47. Diacon A.H. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomized trial. Lancet. 2013; 380: 986–93. URL: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(12\)61080-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(12)61080-0/fulltext).

Информация об авторе

Михайлова Зыфа Фясхетдиновна – д. м. н., врач-пульмонолог, ведущий научный сотрудник учебного центра ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы