

ПЛОТКИН ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ
И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЕРИТОНИТА
В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

3.1.9. Хирургия

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» и Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты: **Родоман Григорий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор
Синицын Михаил Валерьевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Благовестнов Дмитрий Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации, хирургический факультет, декан, кафедра общей и неотложной хирургии им. проф. А.С. Ермолова, заведующий

Климов Алексей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра факультетской хирургии медицинского института, заведующий

Пантелеев Александр Михайлович

доктор медицинских наук, ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер» г. Санкт-Петербург, главный врач, Комитет по здравоохранению г. Санкт-Петербург, главный внештатный специалист - фтизиатр

Ведущая организация: ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «10» октября 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Диагностика и лечение разнообразных форм перитонита до настоящего времени продолжает оставаться одной из наиболее важных и сложных проблем современной клинической медицины. Только в России ежегодно оперируют более 300 000 больных с острыми хирургическими заболеваниями, течение которых в 15–25% осложняется перитонитом (Савельев В.С., 2011; Шаповальянц С.Г. и соавт., 2013; Шабунин А.В., 2019). Частота встречаемости перитонита составляет 3–4,5% от количества больных со всеми хирургическими заболеваниями (Ревитшвили А.Ш. и соавт., 2019). По данным аутопсий этот показатель больше и составляет 11–13% (Еремин С.Р., 2003). И если на вторичные и третичные перитониты приходится до 96–99% всех наблюдений воспаления брюшины, то первичные перитониты составляют не более 1–4% от всех оперированных случаев заболевания (Савельев В.С., 2011).

Среди первичных перитонитов у взрослых – туберкулезное поражение серозных покровов брюшной полости является наиболее частым и трудно диагностируемым (Гавриленко Д.И., 2014; Перельман М.И. и соавт., 2014; Forrester J.D. et al., 2020). В первой половине XXI века туберкулез по-прежнему является ведущей среди инфекционных заболеваний причиной смертности населения земного шара (Васильева И.А., 2017; Fahlbusch T. et al., 2019). При этом около трети новых случаев заражения туберкулезом связано с различными видами иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, применение глюкокортикоидов, цитостатических препаратов, ингибиторов цитокинов) (Богородская Е.М., 2016; Сеницын М.В., 2017). И если туберкулезу органов дыхания посвящены многочисленные современные исследования, то туберкулезный перитонит (ТП) – частная форма абдоминального туберкулеза, все реже упоминается в научных сообщениях, посвященных внелегочной локализации заболевания. Как правило, сведения о туберкулезном перитоните можно найти лишь в современных классификациях перитонита, однако при этом в литературе практически отсутствуют данные о патогенезе, клинической картине, методах диагностики и лечения этой локализации болезни.

Полноценные монографии о ТП опубликованы более 70 лет назад в 50–60-х годах прошлого столетия (Пальмов В.А., 1950; Синакевич Н.А., 1959). В настоящее время в российских научных изданиях приводятся только описания отдельных клинических наблюдений ТП, как правило, послуживших причиной сложностей и ошибок в постановке диагноза или разъясняющих преимущества определенных методов диагностики и лечения (Чикаев В.Ф., 2014; Востров А.Н., 2017).

Аналогичная ситуация сложилась и в зарубежной научной литературе. Последние 30–40 лет публикуются отдельные клинические случаи трудной диагностики, примеры совпадений клинической картины при раке яичника или мезотелиоме брюшины, а также дискутировались вопросы о диагностической ценности онкомаркеров и данных компьютерной томографии (КТ) при абдоминальном туберкулезе (Bedioui H., 2007; Chou J.H. et al., 2020). При этом

основной массив информации представлен работами на основе клинического материала, полученного в эндемичных по туберкулезу регионах планеты: Индия, Китай, Корея, Северная Африка (Lisehora G.V. et al., 1996; Mbengue A., 2019).

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Несмотря на достаточно длительную историю изучения туберкулеза, ряд аспектов патогенеза отдельных проявлений заболевания до настоящего времени дискутируется. Вариабельность патогенетических механизмов позволяет многим авторам рассматривать туберкулез как комплекс различных клинических форм и локализаций процесса, объединённых одним этиологическим фактором. Применительно к особенностям развития туберкулезного перитонита актуальной представляется необходимость разработки лабораторной биологической модели, которая позволила бы проводить полноценное изучение патогенеза туберкулеза брюшины и его морфологических форм, и осуществлять апробацию различных подходов к лечению.

Большинство пациентов с ТП, особенно с подострым и хроническим течением болезни, в течение долгого времени обследуются в общесоматических стационарных и амбулаторных учреждениях, при этом верификация диагноза осуществляется со значительной задержкой или происходит только на основании данных аутопсии. Подобная ситуация обусловлена сложностями клинической диагностики, интерпретации результатов лабораторных исследований и данных инструментальных методов обследования, а также низкой осведомленностью врачей всех специальностей об абдоминальном туберкулезе. ТП нередко маскируется под другие, более известные клиницистам нозологические формы: канцероматоз, мезотелиома брюшины, вторичный или спонтанный бактериальный перитонит, спаечная болезнь брюшной полости, доброкачественные гранулематозы, что дополнительно осложняет диагностический поиск. Вместе с тем установлена достаточно высокая эффективность консервативной терапии ТП, при этом общепризнано, что своевременно начатое лечение туберкулеза позволяет существенно снизить инвалидизацию и летальность в данной группе пациентов.

Следует отметить, что до настоящего времени при ТП не определена диагностическая ценность лучевых (УЗИ и МСКТ) и современных малоинвазивных эндоскопических методов диагностики, не выработаны подходы к проведению дифференциальной диагностики, отсутствуют рациональные диагностические алгоритмы. Не сформулированы также показания к использованию различных методов, в том числе, хирургического лечения применительно к отдельным формам ТП.

Пандемия ВИЧ-инфекции, широкое применение иммуносупрессивных препаратов, появление широкой (ШЛУ) и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя привело к увеличению доли случаев абдоминального туберкулеза в общей структуре заболеваемости. В связи с этим, складывающаяся эпидемиологическая обстановка не позволяет рассматривать ТП как редкое заболевание. Все эти вопросы послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка научно-обоснованного индивидуализированного подхода к диагностике и комплексному лечению больных туберкулезным перитонитом на основе совершенствованных лечебно-диагностических мероприятий.

Задачи исследования

1. Провести анализ эпидемиологических характеристик туберкулезного перитонита и изучить социодемографические особенности популяции больных туберкулезным перитонитом (на примере стационаров г. Москвы).

2. Разработать способ экспериментального моделирования туберкулезного перитонита и изучить на модели особенности морфологии и патогенеза заболевания.

3. Определить клинико-морфологические особенности различных форм туберкулезного перитонита и их взаимосвязь.

4. Усовершенствовать клиническую классификацию туберкулезного перитонита с учетом современных патогенетических особенностей заболевания.

5. Оценить диагностическое значение лучевых методов (КТ и УЗИ) при туберкулезном перитоните и определить роль и место видеолапароскопии с биопсией при диагностике заболевания.

6. Разработать диагностический алгоритм при подозрении на туберкулезный перитонит у пациентов с неясным абдоминальным синдромом.

7. Определить показания для оперативного лечения различных форм туберкулезного перитонита и индивидуализированной консервативной терапии с учетом иммунного статуса и тяжести состояния пациента.

8. Оценить эффективность комплексного лечения больных туберкулезным перитонитом при применении научно-обоснованного подхода к диагностике, консервативной терапии и хирургической тактики.

Научная новизна полученных результатов

Впервые изучена эпидемиология отдельной локализации внелегочного туберкулеза – туберкулезного перитонита в популяции (Москва и РФ), выявлены возрастные, гендерные и клинические особенности пациентов с туберкулезом брюшины в г. Москве, определены предикторы его развития.

Впервые разработана экспериментальная воспроизводимая модель туберкулезного перитонита на лабораторных животных в условиях искусственно созданного системного и местного иммунодефицита, позволившая выявить патогенетические особенности возникновения и течения туберкулезного перитонита, сходные с человеческими (патент на изобретение № RU 2776787 от 25.05.2021).

Систематизированы и оценены эхо-симптомы и КТ-симптомы туберкулезного поражения брюшины, определено их место в диагностическом поиске при туберкулезном перитоните на основе создания интегральных шкал балльной оценки каждого из симптомов.

Сформулированы показания для применения инвазивных методов диагностики при подозрении на туберкулезный перитонит, описаны особенности и варианты

клинико-морфологической картины при туберкулезе брюшины с учетом патоморфоза заболевания на фоне иммунодефицитных состояний.

Усовершенствована классификация туберкулезного перитонита, которая позволяет, индивидуализировано определить показания и необходимый объем для хирургического и консервативного лечения отдельных форм туберкулезного перитонита.

Теоретическая значимость работы

Проведенное эпидемиологическое исследование позволило определить распространенность туберкулезного перитонита в г. Москве и РФ в целом, а также оценить превалирующие гендерно-коморбидные характеристики этой группы больных, характерные для данного региона.

Полученные результаты экспериментального и клинического исследования позволили дополнить концепцию патогенеза туберкулезного перитонита, главными звеньями которого можно считать: развитие заболевания при гематогенной диссеминации на фоне снижения концентрации TNF- α и инактивации перитонеальных макрофагов на фоне определенных коморбидных состояний.

В диссертационном исследовании четко определена взаимосвязь клинических и морфологических проявлений туберкулеза брюшины, неразрывно связанная с иммунным статусом пациентов и превалирующим типом клеточной реакцией. Совокупность полученных данных предоставила возможность сформулировать концепцию морфогенеза туберкулезного перитонита в целом и отдельных его форм.

Оценены возможности лучевых методов диагностики и созданы интегральные шкалы, позволяющие повысить эффективность результативности КТ и УЗИ при туберкулезном перитоните.

Практическая значимость работы

На основе анализа анамнестических и медико-социальных данных разработаны практические рекомендации, направленные на выявление пациентов туберкулезным перитонитом в группах риска, среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц с иммуносупрессиями (женщины после беременности и родов, больные сахарным диабетом, лица получающие терапию иммунодепрессантами, пациенты с циррозом печени, ВИЧ-инфицированные больные).

В диссертационной работе показано, что внедрение предлагаемых интегральных шкал при лучевой диагностике туберкулезного перитонита в некоторых случаях позволяет начать этиотропную химиотерапию, не прибегая к инвазивным оперативным вмешательствам, что поможет свести к минимуму количество конверсий, сократить интраоперационные и послеоперационные осложнения, что может значительно улучшить результаты лечения.

Разработаны рекомендации, направленные на минимизацию возникновения осложнений туберкулезного перитонита при хирургическом лечении: учтены технические моменты выполнения этапов операции, особенности хирургической тактики у пациентов с различным иммунным статусом и физиологическим состоянием.

Таким образом, практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что разработанная лечебно-диагностическая тактика позволяет на основе комплекса современных неинвазивных и лапароскопических методик, повысить эффективность и сократить сроки установления диагноза, начала терапии, обосновать необходимость оперативного пособия при туберкулезе брюшины. Результаты проведенной работы используются в программах обучения и повышения квалификации врачей различных специальностей.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости туберкулезного перитонита в популяции не велика и целиком зависит от социодемографических, гендерных, возрастных особенностей пациентов, а также коморбидных состояний.

2. Создание воспроизводимой экспериментальной модели туберкулезного перитонита возможно при внутрибрюшинном заражении кроликов культурой возбудителя на фоне местной и общей иммуносупрессии, что позволяет изучить и уточнить звенья патогенеза заболевания.

3. Туберкулезный перитонит имеет различные морфологические и клинические проявления с последовательной сменой стадий в зависимости от состояния иммунной системы пациента, которая определяет активность заболевания и разнообразие макроскопической картины.

4. Достоверная верификация туберкулезного перитонита возможна только при биопсии брюшины и сальника с последующим гистологическим и бактериоскопическим исследованием. Туберкулезный перитонит не имеет патогномичных симптомов при ультразвуковом, КТ-исследовании и лапароскопии. Интегральные шкалы для оценки эхо-симптомов и КТ-паттернов позволяют повысить эффективность неинвазивной диагностики туберкулезного перитонита и определить показания для применения видеолапароскопии с биопсией.

5. Экссудативный туберкулезный перитонит в подавляющем большинстве случаев хорошо поддается консервативному лечению в соответствии с выбранным режимом этиотропной химиотерапии. При адгезивном перитоните – в одной трети случаев показано выполнение оперативных вмешательств: при развитии острой кишечной непроходимости и перивисцерите. Казеозный перитонит наиболее часто имеет неблагоприятный исход.

Методология и методы исследования

В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клиничко-лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы и непараметрические методики. Предмет исследования диссертационной работы – проблема совершенствования диагностики и лечения больных с разнообразными формами перитонита на основе оценки современных эпидемиологических особенностей заболеваемости туберкулезным перитонитом в г. Москве и РФ, определения влияния гендерных и возрастных

особенностей, триггерных заболеваний на возникновение туберкулезного перитонита, создания биологической модели заболевания и уточнения его патофизиологических механизмов, изучения связи отдельных морфологических вариантов туберкулеза брюшины с типом клинического течения болезни и создания эффективного лечебно-диагностического алгоритма при туберкулезном перитоните.

Объект исследования – пациенты, оперированные лапароскопическим и открытым способами с различными формами туберкулезного перитонита, а также лабораторные животные, статистическая отчетно-учетная документация.

Степень достоверности результатов диссертационной работы

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточности клинического материала для проведения статистической обработки данных с допустимой погрешностью, использовании современных методов исследования. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленным задачам на этапе планирования; репрезентативной выборкой пациентов; использованием методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики, современных методов лабораторного и инструментального обследования, а также адекватных методов анализа и статистической обработки данных. Полученные результаты клинических и экспериментальных исследований проанализированы согласно принципам доказательной медицины с помощью статистических методов. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. – Хирургия и направлениям исследования: п. № 1 – изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; п. № 2 – разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; паспорту научной специальности 3.1.26. – Фтизиатрия и направлениям исследования: п. № 5 – внелегочные формы туберкулеза: диагностика, выявление, тактика ведения, профилактика, лечение; п. № 14: лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний.

Апробация результатов диссертационного исследования

Основные положения и результаты диссертации были доложены и обсуждены на: VII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2018); VI Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер будущего» (Москва, 2018); IAS 2019 10th IAS Conference on HIV Science (Мехико, Мексика, 2019); VII Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «Наука XXI века в практике фтизиатра» (Москва, 2019); VI съезде хирургов Юга России с международным участием, посвященным 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019); 29 Конгрессе по болезням

органов дыхания (Москва, 2019); VIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2019); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2020); 26 Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2020); IX Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2020); ESGE Live Event 2020 (Лёвен, Бельгия, 2020); 47-ой Научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология в меняющейся реальности» (Москва, 2021); IX Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «95 лет борьбы с туберкулезом на благо москвичей» (Москва, 2021); International Digestive Disease Forum (IDDF) 2021 (Гон-Конг, Китай, 2021); VII Съезд хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); X Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в развитии фтизиатрии и инфекционных заболеваний» посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана (Москва, 2021); XI Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2022); 48-ой Научной сессии ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем» (Москва, 2022).

Внедрение результатов работы

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику в отделениях хирургии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, ГБУЗ «Городская больница города-курорта Геленджик» МЗ Краснодарского края, ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн» Ростовской области. Материалы работы, в форме учебных пособий, используются в учебном процессе на кафедрах общей хирургии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Результаты работы использованы в новых клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», 2022 год, в пункте 1.5 – классификация заболеваний и состояний.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, в том числе 21 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 14 в международных базах данных и системах цитирования Scopus и WoS, издано два учебных пособия. Получен патент РФ № RU 2776787 от 25.05.2021 «Способ моделирования туберкулезного перитонита».

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в проведении научно-исследовательской работы на всех ее этапах: от разработки концепции и дизайна исследования до формулировки выводов и практических рекомендаций. Автором лично проведено обследование, хирургическое лечение большинства больных с туберкулезным перитонитом, регистрация и обработка первичной документации и других медицинских документов с формированием баз данных, выполнены функциональные,

клинические и экспериментальные исследования, в том числе на лабораторных животных, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных и обобщение результатов исследования. Автором проведена модернизация существующих подходов к диагностике и лечению туберкулезного перитонита, в том числе и у лиц с иммуносупрессиями.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 295 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 46 таблицами и 57 рисунками. Библиографический список включает 525 источников, из них – 196 отечественных и 329 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в рамках диссертационной работы проведено комбинированное исследование, состоящее из трех этапов: клинический этап – ретроспективный анализ проспективно собранных данных; второй этап эпидемиологическое исследование – на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (директор – профессор, д.м.н. Богородская Е.М.); и третий этап – экспериментальное моделирование на лабораторных животных (на базе ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России (директор – профессор, д.м.н. Яблонский П.К.)). Исследование одобрено локальными этическими комитетами при МНПЦ борьбы с туберкулезом (протокол № 4 от 09.11.2021) и СПб НИИФ (протокол № 73 от 23.12.2020).

Объектом исследования являлась медицинская документация (история болезни стационарного больного – ф. № 003, выписки из истории болезни и амбулаторной карты больного туберкулезом – ф. № 081) на больных туберкулезом взрослых от 18 лет за период с 2013 по 2021 годы, проходивших амбулаторное и стационарное лечение в клинике 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (n=154). Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие клинической картины, не позволяющей исключить туберкулезный перитонит. Учитывая различные цели клинического исследования, пациенты были разделены на три разнородные группы.

В первую группу вошли больные с установленным диагнозом «туберкулезный перитонит» – n=91 (верифицированного на основании гистологического, бактериоскопического и/или молекулярно-генетического исследований). Подавляющее число пациентов первой группы были в возрасте от 20 до 40 лет, то есть представляли наиболее трудоспособную социальную группу и большинство (61,5%) из них составили женщины детородного возраста (рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема распределения пациентов по группам

Во вторую группу вошли 63 пациента без ТП, данные лапароскопии, с биопсией которых позволили установить альтернативные заболевания, схожие по своей макроскопической картине с ТП: саркоидоз и канцероматоз – 12, неспецифический асцит – 51. 28 больных из второй группы составили третью группу пациентов.

Во всех этих наблюдениях ТП был исключен, но гистологически и лабораторно были установлены имитирующие его при лучевых методах диагностики (УЗИ и КТ), заболевания: саркоидоз брюшины – 1, канцероматоз брюшины – 6, неспецифический асцит – 21. Результаты обследования этих пациентов (III гр.) применялись для сравнения диагностической эффективности лучевых неинвазивных методик (ультразвуковое исследование и компьютерная томография) при ТП.

Для проведения эпидемиологического исследования была изучена учетная документация на 61 098 человек с впервые выявленным туберкулезом легких на территории города Москвы за 2013–2020 годы. Сведения об этих пациентах были выгружены из единого регистра городской системы мониторинга туберкулеза.

Помимо этого в исследовании использованы данные открытых источников – форма № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и данные формы № 33 Росстата «Сведения о больных туберкулезом» за период 2013–2020 г., а также данные Росстата о численности населения РФ и г. Москвы за 2021 г.

Диагноз туберкулезного перитонита устанавливали согласно рекомендациями «Российского общества фтизиатров». Комплексное обследование пациентов включало применение лабораторных и инструментальных методов. Среди инвазивных методик применяли диагностическую лапароскопию с многоцентровой биопсией брюшины, большого сальника, мезентериальных лимфатических узлов или диагностическую лапаротомию.

Лечебные оперативные пособия выполнялись пациентам с ТП в случаях наличия фибринозного, гнойного или казеозного выпота в брюшной полости, при острой кишечной непроходимости на фоне ТП, при наличии осумковывающего фиброзирующего перевисцерита или при перфорации различных отделов кишечника.

Для изучения особенностей патогенеза и патоморфологии туберкулеза брюшины, были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных. Содержание и использование лабораторных животных соответствовало морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных. Исследования проводили на 20 кроликах самцах породы «Советская шиншилла» массой 2300–2850 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт» и 5 мышах – самцах линии C57/Black6 в возрасте 6–8 недель полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России.

В двух сериях опытов осуществляли заражение лабораторных животных путем введения культуры МБТ внутрибрюшинно через полую инъекционную иглу 8 Fr по разработанной нами методике (патент РФ № RU 2776787 от 25.05.2021). В качестве инфекционного агента использовали штамм *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. Объем вводимой культуры составлял 10⁶ КОЕ (колониеобразующих единиц): для мышей – 0,1 мг/0,2 мл, для кроликов – 0,1 мг/0,5 мл. Первый этап экспериментального исследования проведен на 2 кроликах и 5 мышах, которым осуществлена внутрибрюшинная инокуляция культуры МБТ с целью получения модели туберкулезного перитонита и выбора оптимального модельного животного. Период наблюдения за животными составил 98 дней.

Второй этап экспериментального исследования проведен на 8 кроликах (контрольная группа) с целью возможного воспроизведения туберкулезного перитонита и 10 кроликах (опытная группа), которым моделировалась общая и местная иммуносупрессия с целью оптимального развития воспалительного процесса в слоях серозного покрова брюшной полости. Для этого за сутки до заражения, всем 10 кроликам произведено внутривенное введение ингибитора TNF-α – инфликсимаба (ЗАО БИОКАД, Россия) из расчета 16 мг на 1 кг массы тела животного (физиологический раствор до 10 мл). За час до введения культуры МБТ в брюшную полость проводилась инокуляция 5 мл фармакопейного железа (III)

гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide saccharose complex) (АО ФАРМАСИНТЕЗ, Россия). Дозы вводимых препаратов рассчитывались исходя из таблицы межвидового переноса доз. Введение культуры МБТ осуществляли на адсорбенте, в качестве которого использовали стандартный раствор гидроксида алюминия до 10 мл.

Наблюдение за животными проводили в течение всего эксперимента: мониторинг массы тела животных, (взвешивание – один раз в 10 дней), наблюдение за поведением животных, проведение внутрикожных проб с АТР для подтверждения развития туберкулезной инфекции на 30 сутки после заражения. Выведение животных из эксперимента на 2 этапе осуществлялось на 44–45 сутки от момента заражения путем передозировки средств для наркоза. При аутопсии оценивали наличие выпота в серозных полостях и визуальные стигмы патологии органов. Забирали материал для микроскопического исследования париетальной брюшины, печени, почек, селезенки, легких, сердца и лимфатических узлов. Для молекулярно-генетического исследования использовали участки париетальной брюшины и сальника, а так же экссудат. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Перлсу и Циль–Нильсену. Видовую идентификацию возбудителя осуществляли молекулярно-генетическими методами: полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» ООО «Синтол» (Россия).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Python 3.9. Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Для получения модели предсказания наличия/отсутствия признака была использована множественная логистическая регрессия (МЛР). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана-Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критериев Log Rank. Оценка HR (функции риска) проведена методом Кокса (Cox regression) – модель зависимости функции риска от независимых переменных-факторов. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка заболеваемости туберкулезным перитонитом в Москве и Российской Федерации

Для изучения эпидемиологии ТП, приходилось применять математические оценки его частоты, основанные на результатах отдельных исследований (экспертных

оценок). Для решения задачи по оценке заболеваемости туберкулезным перитонитом в нашей стране, нами предварительно проведен поиск наиболее значимых исследований из разных регионов мира по эпидемиологии различных форм внелегочного туберкулеза, основанных на статистически достоверных количествах наблюдений.

Все приведённые ниже оценки не являются идеальными, потому, что к случаям внелегочного туберкулёза относили случаи с любой экстрапульмональной локализацией (включая туберкулёз плевры, внутригрудных лимфатических узлов). Важно, что случаи генерализованного туберкулёза и случаи одновременного поражения лёгких и внелегочной локализацией исключали из основного анализа, а случаи внелегочного туберкулёза определяли по ведущей локализации. Ни одно из указанных исследований не отражает точно эпидемиологию ТП в ситуации с активным выявлением случаев туберкулёза; тем не менее, указанные тенденции можно использовать для эпидемиологических оценок заболеваемости ТП (таблица 1).

Таблица 1 – Экспертные оценки доли ТП среди всех случаев туберкулеза

Автор	Страна, год	Размер выборки	Доля ТП	Примечание
Peto H.M. et al.	США, 2009	253 299	0,91% [95%, ДИ 0,89–0,94]	Кроме случаев генерализованного туберкулеза и посмертной диагностики
Forssbohm M. et al.	Германия, 2007	26 302	0,44% [95%, ДИ 0,37–0,53]	Кроме случаев генерализованного туберкулеза и посмертной диагностики
Vyравanathan S. et al.	Шри-Ланка, 1980	2 716	1,58% [95%, ДИ 1,18–2,13]	Только пациенты обратившиеся за медицинской помощью и выявленные посмертно
Kang W. et al.	Китай, 2022	208 214	4,83% [95%, ДИ 4,74–4,92]	Кроме случаев сочетания ТП и туберкулеза легких без посмертного выявления

С целью определения заболеваемости ТП в Москве и по РФ в целом нами использованы четыре модели расчета данного показателя. Первый вариант был основан на обработке данных о зарегистрированных случаях туберкулёзного перитонита из ф. 003/у «Медицинская карта стационарного больного» у впервые выявленных больных туберкулёзом за период с 2013 по 2020 г. При этом верифицированными случаями ТП считали гистологически и/или бактериологически подтверждённые случаи заболевания. Общее число зарегистрированных за указанный период впервые выявленных случаев туберкулёзного перитонита составило 91. За этот же период по данным формы № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее – ф. № 8) было зарегистрировано 24 690 больных

туберкулёзом, выявленных прижизненно. Доля впервые выявленных больных туберкулёзным перитонитом считалась, как процентное отношение числа впервые выявленных больных туберкулёзным перитонитом (91) ко всем впервые выявленным больным (24 690) – 0,37% [95% ДИ 0,30–0,45]. Остальные три варианта рассчитывали исходя из экспертных оценок на основании исследований проведенных в разные годы, в разных регионах мира: Н.М. Peto et al. (2009) и М. Forssbohm et al. (2007), S. Vyravanathan et al. (1980), W. Kang et al. (2022).

На основании полученных оценок рассчитывали ожидаемое число впервые выявленных больных ТП и показатель заболеваемости ТП. Следует отметить, что существенную долю пациентов с ТП, которые выявляются в медицинских организациях г. Москвы, составляют жители других территорий, что позволяет экстраполировать полученные результаты не только на г. Москву, но и, с оговорками, на Российскую Федерацию в целом. Предложенная нами схема определения доли ТП среди всех форм туберкулеза дала следующие результаты (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Прогноз числа пациентов с ТП по г. Москве, 2021 г.

Подход	Ограничения	Статистика	Популяция	Прогноз числа пациентов		
				низкий	средний	высокий
1	а)	0,37% [95% ДИ 0,30–0,45]	2 439	7	9	11
2	б)	0,86% [95% ДИ 0,83–0,90]	1 986	16	17	18
3	в)	1,58% [95% ДИ 1,18–2,13]	290	3	5	6
4	г)	4,83% [95% ДИ 4,74–4,92]	184	9	9	9

Таблица 3 – Прогноз числа пациентов с ТП в целом по Российской Федерации, 2021 г.

Подход	Ограничения	Статистика	Популяция	Прогноз числа пациентов		
				низкий	средний	высокий
1	а)	0,37% [95% ДИ 0,30–0,45]	44 083	132	163	198
2	б)	0,86% [95% ДИ 0,83–0,90]	35 895	298	309	323
3	в)	1,58% [95% ДИ 1,18–2,13]	17 083	202	270	364
4	г)	4,83% [95% ДИ 4,74–4,92]	4 015	190	194	198

*Примечание – а) только для прижизненно выявленных, гистологически подтверждённых. Может быть занижен из-за недостаточного учёта при сочетании ТП с

другими формами туберкулеза; б) только для прижизненно выявленных, исключая случаи генерализованного и милиарного туберкулёза; в) только для выявленных при обращении за медицинской помощью и выявленных посмертно; Может быть занижен из-за недостаточного учёта иностранных граждан и жителей других территорий; г) только для выявленных прижизненно, без сочетания с туберкулёзом лёгких.

Учитывая ограничения методов и характер заболевания (выявление больных ТП при профилактических осмотрах маловероятно), нижнюю границу оценки может давать только третий подход, так как он основан на подсчете данных среди постоянных жителей территории. Таким образом, минимальное расчётное число больных ТП среди постоянных жителей столицы в г. Москве составляет 3 пациента, а в целом по Российской Федерации – 202 пациента (остальные способы могут давать заниженные оценки).

Оптимальную оценку формировали с использованием медианы значений среднего прогноза; она составила 9 пациентов для г. Москвы и 232 пациента для Российской Федерации в целом. Максимальную оценку формировали с использованием максимального значения высокого прогноза – 18 пациентов для г. Москвы и 364 пациента для Российской Федерации в целом.

Основываясь на прогнозируемом числе пациентов и среднегодовой численности населения за 2021 г., расчётная заболеваемость ТП может составлять для г. Москвы от 0,03 до 0,1 случаев на 100 000 населения в год, а в целом для России – от 0,1 до 0,2 на 100 000 населения в год.

Гендерно-коморбидные особенности пациентов туберкулезным перитонитом выявленные в городе Москве

Среди коморбидных состояний, способных вызвать преморбидную иммуносупрессию, выделяли только те, которые непосредственно могли повлиять на развитие туберкулезного воспаления: сахарный диабет, в том числе при нормальном уровне гликемии, наличие ВИЧ-инфекции при любом иммунном статусе, предшествующие (в пределах 18 месяцев) развитию туберкулеза беременность и роды, заболевания печени, протекающие с накоплением асцита, любые онкологические и аутоиммунные заболевания, требующие комплексного лечения глюкокортикостероидами, цитостатиками и ингибиторами цитокинов на основе моноклональных антител, а также состояния требующие применения диализа.

Статистический анализ для пациентов с подтвержденным (гистологически и/или бактериологически) ТП проводили по данным ф. 003/у «Медицинская карта стационарного больного» за период с 2013 по 2020 годы, проходивших лечение в клинике 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. Нами рассматривались гендерные, возрастные показатели и факторы преморбидной иммуносупрессии при ТП для различных категорий граждан: постоянное население города Москвы и непостоянное население (другие регионы РФ, ближнее и дальнее зарубежье).

В качестве контрольной группы для сопоставления различных потенциальных факторов риска (пол, наличие коморбидных состояний, способных вызвать

преморбидную иммуносупрессию) использовали пациентов с туберкулёзом лёгких (ТЛ), выявленных в г. Москве за тот же период времени с 2013 по 2020 годы.

Для сопоставления влияния указанных факторов на риск развития туберкулёзного перитонита среди всех форм туберкулёза рассчитывали относительный риск (Relative risk – RR) и его 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Анализируя гендерно-возрастную структуру пациентов с верифицированным ТП, можно отметить, что большинство среди них составляют женщины (61,5%), в то время как доля мужчин с ТП была в 1,6 раза меньше (38,5%). Относительный риск (RR) развития ТП у женщин по сравнению с мужчинами составил 3,2 при 95% ДИ 2,1–5,0. Контингент больных с ТП был представлен в основном молодыми пациентами в возрасте от 21 до 40 лет (79 из 91; 86,8%), как среди женщин (85,7%), так и среди мужчин (88,6%). При рассмотрении совокупности факторов преморбидной иммуносупрессии, наиболее актуальными из них в нашем регионе оказались: предшествующая беременность, заболевания печени с накоплением асцита, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и иммуносупрессия вызванная лекарственными средствами. Как показано в таблице 4 и рисунке 2, основным фактором способствующим развитию ТП среди женщин, послужила предшествующая беременность (RR 9,9). Среди мужского населения такими факторами явились: лекарственные иммуносупрессии (RR 16,5), диализ (RR 8,2) и сахарный диабет (RR 5,4).

По полученным нами данным, ВИЧ-инфекция при ТП так же является одним из значимых, но не решающим триггерным факторов, как у мужчин, так и у женщин (RR 2,4 и 2,8) (таблица 4, рисунок 2).

Таблица 4 – Риск развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии в 2013–2020 гг., г. Москва

Фактор преморбидной иммуносупрессии	Пол	Группа ТЛ – туберкулез легких, ТП – туберкулезный перитонит	Абс. число пациентов	%	95% ДИ	RR, 95% ДИ
Сахарный диабет	все	ТЛ	2 042	3,3	3,2–3,5	3,0; 1,6–5,5*
	все	ТП	9	9,9	5,3–17,7	
ВИЧ-инфекция	все	ТЛ	4 893	8	7,8–8,2	2,5; 1,6–3,7*
	все	ТП	18	19,8	12,9–29,1	
Б-ни печени с асцитом	все	ТЛ	4 745	7,8	7,6–8	1,1; 0,6–2,0
	все	ТП	8	8,8	4,5–16,4	
Лекарственная иммуносупрессия	все	ТЛ	865	1,4	1,3–1,5	7,0; 3,7–13,0*
	все	ТП	9	9,9	5,3–17,7	
Пациенты на диализе	все	ТЛ	753	1,2	1,1–1,3	3,6; 1,4–9,3*
	все	ТП	4	4,4	1,7–10,8	

Примечание – расчет на основе городского регистра; * – $p < 0,05$.

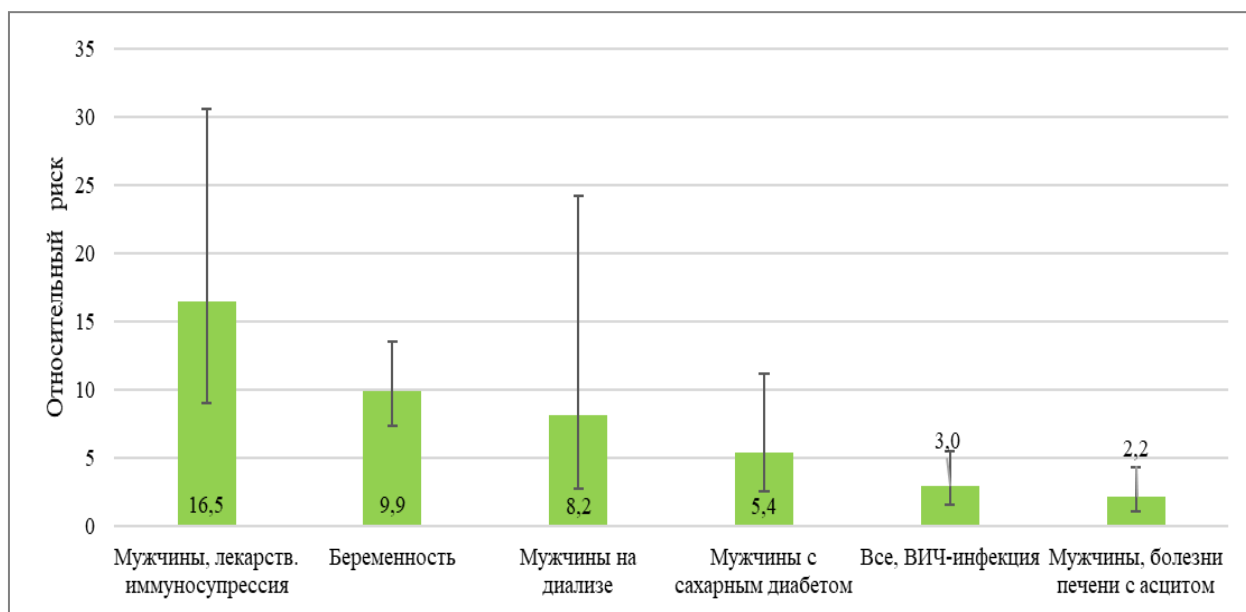


Рисунок 2 – Статистически значимый ($p < 0,05$) относительный риск (RR) развития ТП у пациентов с различными факторами преморбидной иммуносупрессии

При рассмотрении факторов преморбидной иммуносупрессии у отдельных категорий пациентов установлено, что для туберкулеза органов дыхания характерно преобладание ВИЧ-инфекции в качестве триггера болезни у мужчин граждан РФ (постоянное население Москвы и другие регионы России), а также заболевания печени с накоплением асцита (постоянное население). Несколько иной преморбидный фон характерен для пациентов с туберкулезным перитонитом: наибольшее значение имеет предшествующая болезни беременность (женщины других субъектов России и иностранцы), ВИЧ-инфекция (мужчины – непостоянное население Москвы).

ВИЧ и беременность преобладают среди факторов преморбидной иммуносупрессии у лиц, относящихся к непостоянному населению г. Москвы, что вероятно объясняется трудовой миграцией и низкой доступностью препаратов АРТ, а также редким скринингом на туберкулезную инфекцию.

Изучение патогенетических механизмов развития туберкулезного перитонита в эксперименте

Выбор оптимальной модели для эксперимента. Выбор модельного животного осуществлялся путем сравнения особенностей туберкулезного воспаления у нечеловекообразных приматов, мышей, гвинейских (морских) свинок и кроликов. Экспериментальное исследование на макаках было отвергнуто по экономическим и этическим соображениям. Сравнение течения туберкулеза у мышей, гвинейских свинок и кроликов позволило выбрать последних в качестве идеального модельного объекта. Кролики показывали достаточную устойчивость к заражению *M. tuberculosis*, а воспалительный процесс, в отличие от морских свинок имел тенденцию к хроническому течению (как и у людей), и также проявлял свойственные человеку

особенности морфологии (образование специфических эпителиоидно-клеточных гранулем), чем в корне отличался от инфильтративного типа воспаления у мышей.

Обоснование схемы моделирования туберкулезного перитонита на кроликах. Способ моделирования внутрибрюшинной инфекции во многом зависит от свойств самой брюшины, как целостного органа. Учитывая способность брюшины всасывать в сутки до 70 литров содержимого брюшной полости, внутрибрюшную инъекцию лекарственных растворов, можно сравнить с внутривенной. Кроме этого, брюшине присуща барьерная функция. Ведущая роль в ней принадлежит брюшине, покрывающей большой сальник, благодаря чему происходит отграничение воспалительно-деструктивных очагов. Таким образом, существует необходимость, создать такие благоприятные условия для жизнедеятельности МБТ, которые позволили бы развиваться перитониту и избежать ранней гематогенной генерализации туберкулеза. Второй этап эксперимента выполнен на 18 кроликах, первые восемь из них составили группу сравнения, а остальные 10 опытную (экспериментальную) группу (с введением инфликсимаба и сахара железа).

Срок наблюдения за зараженными модельными животными составил 45 суток. На 30 сутки выполнена постановка пробы с АТР и оценкой местной реакции через 72 часа. По результатам наблюдения, мы убедились в инфицированности большинства животных контрольной группы, однако прирост массы тела во всех случаях позволил предположить доброкачественное течение заболевания.

Эвтаназия проведена на 45 сутки от момента заражения и при аутопсии кроликов контрольной группы выявлено следующее: у пяти животных признаков туберкулезного воспаления не наблюдалось, ни на макроскопическом, ни на микроскопическом уровнях. У трех кроликов при вскрытии выявлены мелкобугорковые образования в легких, гиперемия плевры и небольшое количество серозного выпота в плевральных полостях (гистологически подтвержденный туберкулез легких).

Таким образом, для развития туберкулезного перитонита помимо наличия этиологического агента в брюшной полости необходима инактивация перитонеальных макрофагов и цитокинов, главным из которых является фактор некроза опухоли (TNF- α), который регулирует формирование и устойчивость гранулем. Для выполнения поставленной задачи нами предложено использовать ингибитор TNF- α (Инфликсимаб). Так же для инактивации основной популяции перитонеальных макрофагов возможно использовать эффект «перегрузки железом» иммунокомпетентных клеток, которые связывают избыточное нетрансферриновое железо. С этой целью внутрибрюшинно мы вводили железа (III) сахарозный комплекс.

Результаты моделирования туберкулезного перитонита на кроликах опытной группы. При наблюдении за животными, начиная с первых суток, отмечены отличия поведенческих реакций: вялость, гиподинамия, отсутствие аппетита. Однако к концу 10 суток от момента заражения у всех животных вернулся прежний аппетит и стандартные двигательные и поведенческие реакции. Проба с АТР

на 30 сутки после заражения показала гиперергическую реакцию у всех экспериментальных животных (таблица 5, рисунок 3).

Таблица 5 – Результат пробы с АТР (опытная группа)

Кролик	Результат на 30 сутки	Кролик	Результат на 30 сутки
3.1	5 мм папула	3.6	3 мм папула
3.2	5 мм папула	3.7	6 мм папула
3.3	4 мм папула	3.8	10 мм папула
3.4	4 мм папула	3.9	5 мм папула
3.5	7 мм папула	3.10	8 мм папула



Рисунок 3 – Гиперергическая реакция (папула) в ответ на внутрикожное введение препарата АТР через 1 месяц после инокуляции *M. tuberculosis*

При проведении аутопсии, на 45 сутки от момента заражения, у всех 10 животных опытной группы присутствовали макроскопические признаки туберкулезного перитонита: желтоватый серозный выпот в брюшной полости объемом до 5–6 мл, множественные бугорки-диссеминаты на париетальной и висцеральной брюшине размерами 2–6 мм в диаметре, полиморфный спаечный процесс. При гистологическом исследовании фрагментов серозного покрова, в большом сальнике и брыжейки тонкой кишки были выявлены макрофагальные гранулемы с единичными гигантскими многоядерными клетками (аналоги клеток Пирогова–Лангханса), а также обширные очаги казеозного некроза с перифокальной макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией (неполные гранулемы). При окраске по Цилю-Нильсену в биоптатах брюшины обнаружены множественные микроколонии МБТ. Следует отметить, что у 9 (90%) из 10 экспериментальных животных был выявлен активный деструктивный туберкулез легких в виде обширных очагов казеозного некроза. При окраске по Перлсу выявлены множественные скопления макрофагов с большим содержанием железа в цитоплазме, как в тканях брюшины, так и в тканях легких (таблица 6, рисунок 4). При детекции ДНК МБТ в тканях большого сальника во всех 10 случаях получены положительные результаты (таблица 6).

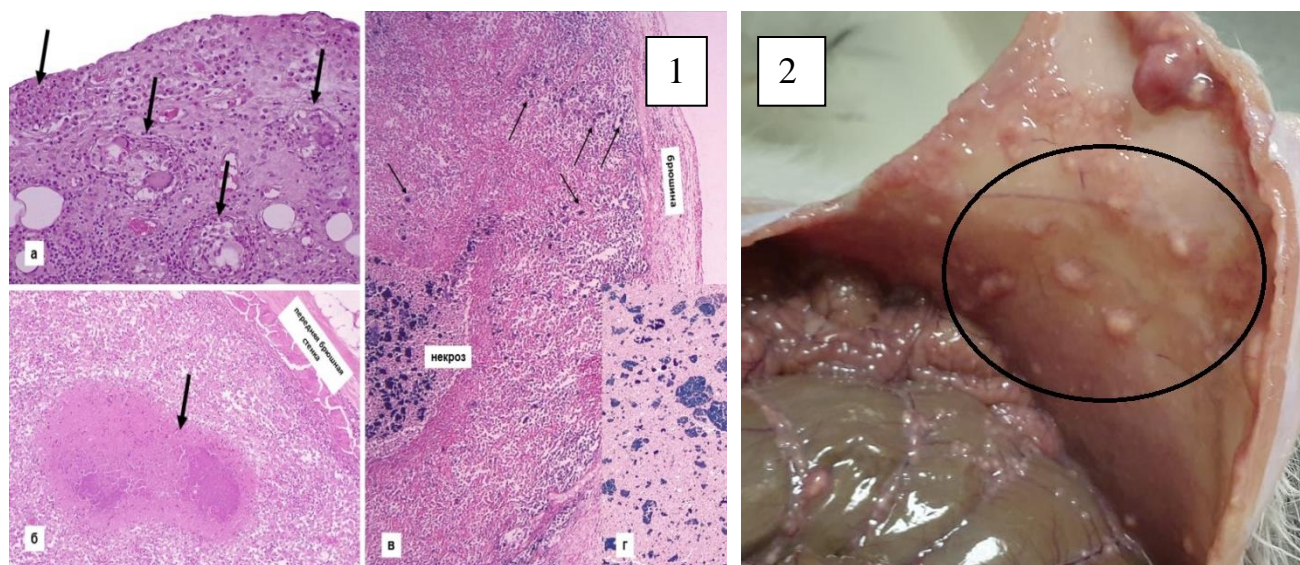


Рисунок 4 – 1. Микропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов экспериментальной группы: а – гранулемы указаны стрелками; б – очаг казеозного некроза указан стрелкой; в – скопления железосодержащего пигмента (железосодержащий пигмент окрашен в сине-зеленый цвет); г – фрагмент рисунка «в». а, б – окраска гематоксилином и эозином; в, г – реакция Перлса. а – $\times 200$; б – $\times 100$; в – $\times 100$; г – $\times 200$.

2. Макропрепарат. На париетальной и висцеральной брюшине кролика экспериментальной группы видны множественные туберкулезные бугорки-диссеминаты

Таблица 6 – Частота туберкулезного поражения органов кролика в контрольной и экспериментальной группах

Частота туберкулезного поражения органов кролика	Экспериментальная группа (n=10)	Контрольная группа (n=8)	p
Легкие	9 (90%)	3 (37,5%)	0,043*
Лимфатические узлы	10 (100%)	3 (37,5%)	0,007*
Печень	1 (10%)	0	1,000
Селезенка	1 (10%)	0	1,000
Почки	0	0	1,000
Брюшина	10 (100%)	0	<0,001*
Кишечник	0	0	1,000
Детекция КУМ в тканях	10 (100%)	4 (50%)	0,023*
ДНК МБТ в тканях	10 (100%)	2 (25%)	0,002*
Примечание – * – статистически значимые различия.			

Очевидно, физиологическая активность перитонеальных макрофагов играет далеко не последнюю роль в реализации защитных свойств брюшины, так как в условиях ее подавления инфликсимабом (ингибитором TNF- α) и «перегрузки

железом» нам удалось впервые воспроизвести хронически прогрессирующий ТП с формированием альтеративных и гранулематозных изменений на фоне размножения МБТ.

Проведенное экспериментальное моделирование ТП позволило уточнить ряд важных особенностей его патогенеза. При использовании ингибитора TNF- α и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у всех животных закономерно развивается распространенное активно прогрессирующее туберкулезное воспаление брюшины с преобладанием гранулематозно-некротических изменений, местами переходящих в казеоз. О его массивном характере можно судить по тому, что помимо париетальной брюшины и большого сальника туберкулезное воспаление охватывает висцеральную брюшину брыжейки и петель кишечника. При описанном способе моделирования ТП развивается также деструктивный туберкулез легких с лимфаденопатией внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, в которых обнаруживаются специфические гранулематозные и неспецифические гиперпластические изменения.

Представления о патогенезе туберкулезного перитонита исходя из экспериментальных данных. На рисунке 5 представлена схема патогенеза ТП.

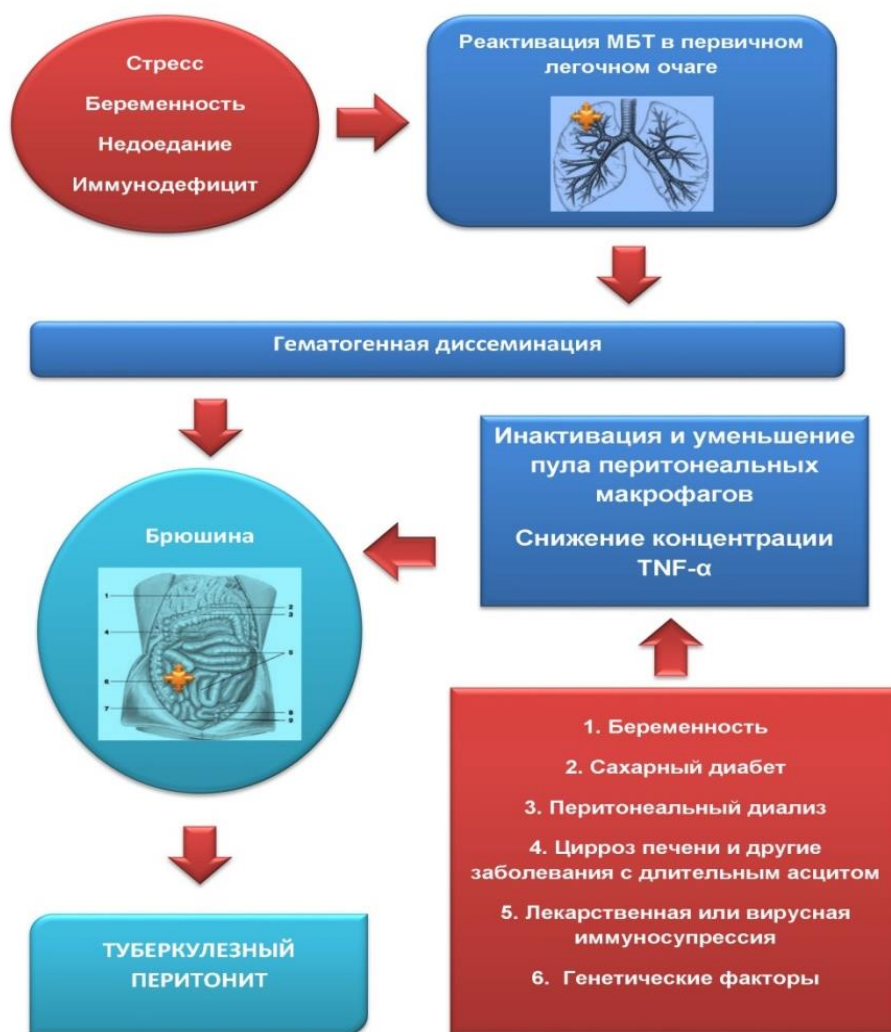


Рисунок 5 – Схема патогенеза туберкулезного перитонита

Анализируя результаты нашего эксперимента, и принимая во внимание клинические наблюдения и данные литературы, можно предложить следующую схему патогенеза ТП у человека: стрессорные воздействия, такие, как недоедание, беременность, внезапная смена социального статуса, иммуносупрессивные заболевания и др. приводят к реактивации первичного туберкулезного очага с деструкцией ранее образованных гранулем и гематогенным распространением МБТ. Анатомическая область, где развивается вторичный очаг внелегочной туберкулезной инфекции, напрямую зависит не только от особенностей микроциркуляции в данном регионе (по представлениям Беллендира Э.Н.), но и от местной иммунной защиты (соотв. местного иммунитета по Безредка А.М.). Как показано в нашей экспериментальной работе, для брюшины таким необходимым и достаточным условием является: уменьшение численности перитонеальных макрофагов и снижение цитокиновой продукции (главным образом TNF- α). Полученная воспроизводимая экспериментальная модель туберкулеза брюшины может быть использована для дальнейшего изучения патогенеза первичного гематогенного перитонита, апробации новых средств химиотерапии и способов хирургического лечения.

Клинико-морфологические варианты туберкулезного перитонита

Патогенетические особенности ТП, как специфического процесса, неразрывно связаны с его клиническими и морфологическими проявлениями, в ходе изучения которых был выявлен ряд закономерностей. Анализируя результаты исследования можно заключить, что ТП протекает в виде трех клинических форм: острой, подострой и хронической волнообразной. Соответственно и по морфологическим особенностям можно выделить три варианта макроскопической картины при ТП с учетом превалирующего морфологического элемента: экссудативную, адгезивную и казеозную. При сопоставлении вариантов клинического течения ТП и его морфологического субстрата найдена определенная закономерность, подтвержденная статистически. Например, у всех больных с казеозным вариантом ТП заболевание протекало остро с признаками абдоминального сепсиса и интоксикацией. Напротив, при экссудативном варианте заболевание в подавляющем большинстве наблюдений воспаление имело черты подострого процесса и редко протекало остро. И наконец, при адгезивном варианте в половине случаев мы регистрировали хроническое волнообразное течение болезни, а в другой половине наблюдений острое, главным образом из-за развития кишечной непроходимости или перивисцерита.

Вариабельность макроскопической картины ТП и отсутствие специфических морфологических проявлений затрудняет диагностику ТП при визуализационных методах обследования. Долгое время считалось, что бугорковые образования на брюшине или плевре являются обязательным морфологическим элементом специфического туберкулезного процесса. Однако наши наблюдения показали, что визуальное обнаружение туберкулезных бугорков-диссеминатов встречается менее чем в половине случаев туберкулезного перитонита (45,1%), и даже их наличие часто

ошибочно расценивается, как канцероматоз или мезотелиома брюшины. Появление этих образований напрямую зависит от множества факторов влияющих на морфогенез: фазы процесса, преобладания явлений пролиферации над альтерацией и иммунного статуса пациента. Определяющие морфологические и лабораторные признаки ТП представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота встречаемости определяющих признаков при трех морфологических варианта туберкулезного перитонита

Морфологический вариант	Экссудативный n=53 % (95% ДИ%)	Адгезивный n=34 % (95% ДИ%)	Казеозный n=4 % (95% ДИ%)	Итого n=91 % (95% ДИ%)	p
Бугорки-диссемиаты	62,3 [49,2–75,3]%	23,5 [9,3–37,8]%	0,0% [0–49,0]%	45,1 [34,8–55,3]%	p<0,001*
Спайки баллы	0–3	3–4	4	–	–
Оментит	77,4 [66,1–88,6]%	100,0 [89,8–100]%	100,0 [51,0–100]%	86,8 [79,9–93,8]%	p<0,001*
Лимфоцитарное преобладание в выпоте	50,9 [37,5–64,4]%	17,6 [4,8–30,5]%	0,0% [0–49,0]%	36,3 [26,4–46,1]%	p=0,001*
ДНК МБТ в выпоте	52,8 [39,4–66,3]%	29,4 [14,1–44,7]%	0,0% [0–49,0]%	41,8 [31,6–51,9]%	p=0,022*
Рост МБТ при посеве экссудата	13,2 [4,1–22,3]%	8,8 [0–18,4]%	0,0% [0–49,0]%	11,0 [4,6–17,4]%	p=0,63
Гранулемы в биоптате	90,6 [82,7–98,4]%	97,1 [85,1–99,5]%	100 [51,0–100]%	93,4 [88,3–98,5]%	p=0,425
КУМ в биоптате	96,2 [87,2–99,0]%	76,5 [62,2–90,7]%	0 [0–49,0]%	84,6 [77,2–92,0]%	p<0,001*
Примечание – * – статистически значимые различия.					

Адгезивный процесс и перитонеальный выпот также не являются специфическим проявлением туберкулеза брюшины и могут быть трактованы, как проявления спаечной болезни или альтернативных заболеваний сопровождающихся полисерозитами. Лабораторное исследование экссудата лишь в 40% случаев позволяет идентифицировать возбудитель заболевания методом ПЦР (41,8%; 95% ДИ 31,6–51,9), бактериологическое исследование дает положительный рост МБТ через 8–9 недель только у 11,0% (95% ДИ 4,6–17,4) больных. Лимфоцитарный характер выпота при туберкулезе любой локализации описан у большинства пациентов, как один из специфических признаков воспаления, однако в наших наблюдениях он регистрировался лишь у одной трети больных (36,3%; 95% ДИ 26,4–46,1). Данный признак патогномичен не только для туберкулезного перитонита, но и целого ряда вирусных заболеваний и реактивных процессов.

Таким образом, единственным высокоинформативным методом диагностики туберкулёзного перитонита является лечебно-диагностическое оперативное вмешательство с биопсией брюшины, бактериоскопическим и гистологическим исследованием биоптата, которые выявляют наиболее высокие показатели достоверности в обнаружения КУМ (84,6%; 95% ДИ 77,2–92,0) и эпителиоидно-клеточных гранулем (93,4%; 95% ДИ 88,3–98,5). Следовательно, туберкулезный перитонит следует рассматривать в рамках культурально-негативного перитонита (не более 11,0% роста МБТ на питательных средах), установлению этиологического фактора при котором помогает только биопсия брюшины.

Корреляция между клиническими формами и морфологическими вариантами туберкулезного перитонита. Анализируя соотношения клинических и морфологических вариантов ТП описанных в нашем исследовании, можно отметить определенные корреляции между клинической картиной, сроками начала заболевания, проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии (ПТХТ) и развитием хирургических осложнений заболевания, таких как острая кишечная непроходимость и микс-перитонит на почве некробиоза тканей и перфорации тонкой кишки.

Так, при экссудативном варианте ТП мы в большинстве случаев наблюдали подострое течение патологического процесса (45; 84,9%), когда медленно прогрессировали такие симптомы, как слабость, снижение массы тела, ночная потливость, субфебрильная лихорадка и увеличение живота в объеме. Лишь у 8 пациентов заболевание развивалось бурно с прогрессирующей симптоматикой, что соответствовало острому течению заболевания (8; 15,1%).

Адгезивный вариант ТП по своим клиническим проявлениям отличался значительным разнообразием. Так, в 17 (50,0%) наблюдениях мы отмечали хроническое, волнообразное течение заболевания с редкими приступами схваткообразной боли в животе, склонностью к запорам и самостоятельным купированием болевого синдрома. Только у 4 пациентов из 17 развилась спаечная тонкокишечная непроходимость, что потребовало ее оперативного устранения. Напротив еще в 17 случаях (50,0%) нами зарегистрирована острая форма болезни, причем ведущим клиническим синдромом являлась острая кишечная непроходимость. Во всех 17 наблюдениях оперативное лечение выполнено в экстренном порядке. И наконец, у 4 пациентов с казеозным или деструктивным вариантом ТП заболевание протекало остро с нелокализованными болями в животе, слабым напряжением мышц передней брюшной стенки и положительными перитонеальными симптомами. Оперативное лечение потребовалось у всех больных данной группы.

Таким образом, у всех больных с казеозным вариантом ТП заболевание протекало остро с признаками абдоминального сепсиса, при экссудативном варианте в подавляющем большинстве наблюдений имело черты подострого процесса. Напротив, при адгезивном варианте в половине случаев мы регистрировали

хроническое волнообразное течение болезни, а в другой половине наблюдений острое, главным образом из-за развития кишечной непроходимости (таблица 8).

Таблица 8 – Соотношение морфологических вариантов туберкулезного перитонита с типом клинического течения

Течение заболевания	Экссудативный вариант n=53 % и 95% ДИ	Адгезивный вариант n=34 % и 95% ДИ	Казеозный вариант n=4 % и 95% ДИ	p
Острое n=29	8 (15,1%) [5,5–24,7]%	17 (50,0%) [33,2–66,8]%	4 (100%) [51,0–100]%	p<0,001*
Подострое n=45	45 (84,9%) [75,3–94,5]%	0 (0%) [0–10,2]%	0 (0%) [0–10,2]%	p<0,001*
Хроническое n=17	0 (0%) [0–6,8]%	17 (50,0%) [33,2–66,8]%	0 (0%) [0–10,2]%	p<0,001*
Примечание – * – статистически значимые различия.				

Для оценки связи влияния морфологических вариантов течения ТП на типы клинического течения ТП использовался статистических критерий Пирсона. При уровне значимости $p=0,05$, задача имела 4 степени свободы, критическое значение χ^2 статистики (для d.f.=4 $p=0,05$) =9,48 при нулевой гипотезе – отсутствие влияния одних вариантов течения болезни на другие. Рассчитанная статистика оказалась равной 81, поэтому нулевая гипотеза была отвергнута. Следовательно, зависимость частоты встречаемости клинической формы ТП от морфологического варианта ТП верна.

Общие представления о морфогенезе туберкулезного перитонита. Клиническая классификация туберкулезного перитонита. На основании собственных наблюдений и данных научных публикаций можно утверждать, что основными факторами, влияющими на процесс морфогенеза, являются: иммунный статус пациента и тип тканевой реакции. Последняя во многом определяется реактивностью иммунной системы, которая напрямую связана с генами HLA-системы и их этнической специфичностью (таблица 9).

Таблица 9 – Иммунный статус пациентов с туберкулезным перитонитом

Количество CD ⁴⁺ в мкл	Экссудативный вариант (n=53) % (95% ДИ)	Адгезивный вариант (n=34) % (95% ДИ)	Казеозный вариант (n=4) % (95% ДИ)	p
Более 500	69,2 [54,7–83,7]%	9,5 [2,7–28,9]%	0 [0–49,0]%	p<0,001*
200–500	30,8 [16,3–45,3]%	90,5 [71,1–97,3]%	0 [0–49,0]%	p<0,001*
Менее 200	0 [0–9,0]%	0 [0–15,5]%	100 [51,0–100]%	p<0,001*
Нет данных абс.	14 (26,4%)	13 (38,2%)	–	–
Примечание – * – статистически значимые различия.				

Туберкулезный перитонит по сути своей является уникальным воспалительным процессом с последовательной сменой стадий и зависимостью от иммунного статуса пациента, предшествующей коморбидной иммуносупрессии и генетически-детерминированных особенностей репаративных процессов. Для совершенствования морфо-функциональной классификации ТП необходимо учесть не только превалирующий морфологический элемент (макроскопический уровень), но и необходимость дальнейших лечебных действий, четко разделяя консервативные и оперативные методы лечения. На наш взгляд, наиболее рационально выделить следующие виды ТП (таблица 10).

Таблица 10 – Предложенная классификация туберкулезного перитонита

Вид ТП	Фаза	Осложнения
Экссудативный	Активная Неактивная	Микст-перитонит
Адгезивный	Активная Неактивная	Осумковывающий перивисцерит, острая кишечная непроходимость
Казеозный	Активная	Перфорации кишечника, микст-перитонит, абдоминальный сепсис

Активность патологического процесса определяется по присутствию в биопсийных тканях различного типа гранулем, наличия или отсутствия КУМ и ДНК МБТ, а также динамике клинических, лабораторных и морфологических изменений. Предложенная классификация имеет явную практическую направленность, позволяя определить стадию патологического процесса, его активность, а так же оценить наличие осложнений, требующих оперативного лечения. Данная классификация не расширена различными морфологическими вариантами, наблюдаемыми при ТП (бугорковый ТП, казеозно-язвенный ТП, псевдоопухольный ТП и др.), в ней кратко отражена суть морфологических изменений, что помогает врачу четко определить дальнейшую диагностическую и лечебную программу.

Возможности инструментальных методов диагностики при туберкулезном перитоните и способы повышения их эффективности

По-прежнему наиболее тяжелой задачей в клинической практике является диагностика и интерпретация клинико-лабораторных и инструментальных данных при ТП. Тенденция к широкому применению неинвазивных и малоинвазивных методов исследования в настоящее время наиболее актуальна. Стоит отметить, что инструментальная диагностика туберкулезного перитонита по-прежнему не совершенна и ни один из используемых методов лучевой или инвазивной диагностики не может обеспечить 100% верификацию диагноза.

Так, **ультразвуковое исследование** является субъективным методом интерпретации визуализируемой картины и во многом зависит от врача-исследователя и класса используемой аппаратуры. Соответственно есть и различия в

определении чувствительности и специфичности метода. Не менее значимым фактором является вариабельность ультразвуковых находок в различные фазы туберкулезного процесса, от прогрессирования экссудации и пролиферации, до кальцификации тканей при стихании процесса, что не позволяет унифицировать ультразвуковые критерии для ТП. С целью повышения эффективности УЗИ нами был изучен весь спектр УЗ - семиотики при ТП и разработана интегральная шкала балльной оценки отдельных эхо-симптомов и их сочетаний между собой.

Нами выполнено описание эхо-семиотики туберкулезного перитонита с определением частоты встречаемости и значимости отдельных эхо-симптомов туберкулеза брюшины. С этой целью было проведено ретроспективное исследование результатов УЗ-диагностики 37 пациентов (из I гр.) с туберкулезным перитонитом, у которых ведущим клиническим синдромом было наличие выпота в брюшной полости (экссудативная, адгезивная, казеозная формы туберкулезного перитонита). В группу сравнения были включены 28 пациентов (III гр.) с асцитом различной неспецифической этиологии, саркоидозом брюшины и канцероматозом брюшины. Для оценки эхо-симптомов туберкулезного перитонита были выделены следующие прямые и косвенные признаки (таблица 11).

Таблица 11 – Прямые и косвенные эхо-признаки туберкулезного перитонита

ЭХО-симптом	Туберкулезный перитонит n=37	Асцит и канцероматоз n=28	p	Чувствительность %	Специфичность %	Признаки
Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости	51,4 [35,3–65,5]%	82,1 [68–96,2]%	0,01	51,4%	17,9%	Прямые признаки
Свободная жидкость в малом тазу и между петлями кишечника	21,6 [8,2–34,8]%	3,6 [0–7,2]%	0,037	21,6%	96,4%	
Осумкованная жидкость	27,0 [12,7–41,3]%	14,3 [1,4–27,2]%	0,216	27,0%	85,7%	
Неоднородность выпота	75,7 [62,1–89,5]%	3,6 [0–7,2]%	0,001	75,7%	96,4%	
Слоистость и неоднородность листков брюшины и сальника	37,8 [22,2–53,4]%	0	0,001	37,8%	0%	
Казеозные абсцессы в толще брюшины	2,7 [1,1–4,3]%	0	0,381	2,7%	0%	
Бугорковые диссеминаты брюшины	24,3 [10,5–38,1]%	10,7 [0–22,5]%	0,161	24,3%	89,3%	

Продолжение таблицы 11

ЭХО-симптом	Туберкулезный перитонит n=37	Асцит и канцероматоз n=28	p	Чувствительность %	Специфичность %	Признаки
Утолщение стенки кишечника	18,9 [6,3–31,3]%	21,4 [6,2–36,6]%	0,802	18,9%	78,6%	Косвенные признаки
Парез кишечника	16,2 [4,3–28,1]%	10,7 [0–22,5]%	0,525	16,2%	89,3%	
Спленомегалия	13,5 [2,5–24,5]%	71,4 [53,7–88,1]%	0,001	13,5%	78,6%	
Увеличение и неоднородность мезентериальных лимфатических узлов	51,4[35,3–65,5]%	14,3[1,4–27,2]%	0,002	51,4%	85,7%	
Увеличение печени и обеднение сосудистого рисунка	27,0 [12,7–41,3]%	82,1 [68–96,2]%	0,001	27,0%	17,9%	
Расширение воротной вены и диффузные изменения печени	8,1 [0–16,2]%	85,7 [72,8–98,6]%	0,001	8,1%	14,3%	
Примечание – заданный уровень значимости признака равен 0,95.						

Для создания интегральной шкалы оценки вероятности диагностики туберкулезного перитонита при УЗИ были рассмотрены все варианты сочетания признаков (эхо-симптомов) между собой. С этой целью каждому эхо-симптому в зависимости от его значимости и специфичности было присвоено от 0 до 3 баллов. Баллы выставлялись исходя из статистических выводов и экспертной оценки: основой назначения баллов считали – значение Хи-квадрат, значение метрики. Для каждого признака посчитана метрика $(Se + Sp) \times \exp(Sp)$, где Se, Sp – чувствительность и специфичность соответственно, далее решена задача кластеризации kmeans на три класса (в терминах метрики были выбраны два порога 2,5 и 3,1). Первые три признака (распределение свободной жидкости) определяют первое полное вероятностное пространство события (наличие выпота в брюшной полости). Бугорковые диссеминаты различных размеров можно считать вторым полным вероятностным пространством события (по признаку размера диссеминатов). Остальные же признаки (неоднородность выпота с фрагментами фибрина, слоистость и неоднородность листков париетальной брюшины и сальника, казеозные абсцессы в толще брюшины) независимы между собой. Далее были произведены расчеты всех вариантов сочетания признаков между собой на языке Python 3.6 с использованием теоремы Т. Байеса (получение условных вероятностей), которая позволяет найти данную вероятность исходя из представленных данных. Предположения о приближении

биномиальных распределений и вывод о вероятностном отнесении больных по группам (низкая, средняя, высокая) выполнены с использованием библиотек stats и numpy (таблица 12).

Таблица 12 – Интегральная шкала встречаемости эхо-симптомов при туберкулезном перитоните

Эхо-признак		Баллы
Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости		1
Свободная жидкость в малом тазу и между петлями кишечника		0
Осумкованная жидкость в брюшной полости с перегородками		2
Неоднородность выпота с фрагментами фибрина		2
Слоистость и неоднородность листков париетальной брюшины и сальника		3
Казеозные абсцессы в толще брюшины		3
Бугорковые диссеминаты брюшины до 9 мм в диаметре		3
Бугорковые диссеминаты брюшины более 9 мм в диаметре		0
Косвенные признаки: изменения стенки кишки и мезентериальная лимфаденопатия		1
Вероятность туберкулезного перитонита		
высокая	средняя	низкая
9 баллов	5-8 баллов	4 балла

Количество баллов в равное 5, как пороговое значение, было выбрано исходя из рассчитанных данных о чувствительности и специфичности: для отметки между 4 и 5 баллам = (0,72; 0,61), для отметки между 8 и 9 баллам = (0,53; 0,94).

Основываясь на сумме полученных баллов в результате УЗ-сканирования, можно предложить диагностический алгоритм, в котором четко указаны дальнейшие диагностические и лечебные стратегии для каждого из вариантов сочетания эхо-симптомов. При этом, диагностическая лапароскопия показана во всех случаях подозрения на ТП при количестве баллов равном или менее 5. Полученная интегральная схема для оценки УЗ-признаков достаточно проста и позволяет клиницисту на основании результатов эхографического исследования выбрать дальнейшую тактику в диагностическом поиске и своевременно начать лечение. Предложенная схема может также войти в алгоритм диагностического поиска при любой форме асцита или гранулематозного перитонита.

Результаты компьютерной томографии при туберкулезном перитоните. Аналогичная ситуации складывается и при использовании диагностического ресурса компьютерной томографии. Несмотря на отсутствие патогномичных рентгенологических находок, протяженное утолщение и слоистость брюшины, инфильтрация большого сальника, лимфаденопатия с центральным некрозом или кальцинатами в сочетании с анамнестическими и лабораторными данными повышают вероятность точной диагностики. Разработанная интегральная шкала основанная на

сочетании данных симптомов повышает специфичность и чувствительность методики.

Поскольку данные КТ при туберкулезном перитоните, канцероматозе брюшины, асците и некоторых доброкачественных гранулематозных заболеваниях серозных оболочек во многом схожи, то для правильной трактовки диагноза необходимо создание интегральной шкалы с включением более широких критериев верификации патологического процесса. С этой целью решено ввести в первичный алгоритм диагностики некоторые анамнестические и клинические данные. Для создания интегральной шкалы оценки вероятности диагностики туберкулезного перитонита были рассмотрены все варианты сочетания признаков (КТ-симптомов и анамнестических, визуальных и лабораторных данных) между собой. Для этого каждому признаку в зависимости от его значимости и специфичности было присвоено от 1 до 3 баллов по следующему алгоритму: для каждого признака посчитана метрика $(Se + Sp) \times \exp(Sp)$, где Se, Sp – чувствительность и специфичность соответственно, далее решена задача кластеризации kmeans на три класса (в терминах метрики были выбраны два порога 2,5 и 3,1). Далее были произведены расчеты всех сочетаний признаков при помощи языка Python 3.6 с использованием теоремы Т. Байеса, которая позволяет сгенерировать инструментальные выборки, исходя из знания встречаемости признака и отсутствия данных по конкретному пациенту. На основании расчетов и распределения вероятностей получены следующие статистические данные: туберкулез брюшины маловероятен при сумме баллов менее 6, и вероятность верификации туберкулезного перитонита возрастает при количестве баллов от 6 и более (таблица 13).

Таблица 13 – Интегральная (бальная) шкала оценки вероятности туберкулезного перитонита на основе результатов КТ, лабораторных тестов и анамнеза

Вероятность туберкулеза брюшины	Баллы	КТ-признаки, клинические и анамнестические данные
До 5 и менее баллов мало вероятен	2	Туберкулез легких, выявленный при КТ, туберкулез легких или других органов в анамнезе
	3	Идентификация МБТ культуральным методом или ПЦР в мокроте
	1	Иммуносупрессия
	1	Внутрибрюшная лимфаденопатия при КТ
От 6 и более баллов вероятен	1	Свободная или осумкованная жидкость в брюшной полости при КТ
	1	Бугорковые диссеminatы на брюшине при КТ
	3	Протяженное утолщение брюшины при КТ
	1	Инфильтрация и слоистость большого сальника при КТ
	2	Изменения брыжейки тонкой кишки

На основе полученных распределений суммарных баллов для каждого пациента в каждой из двух групп выбрали порог по метрике указанной выше. Пороговым значением оказалось значение 6, при котором чувствительность модели оказывалась равной 81%, специфичность – 95%. Стоит отметить, что пороговое значение равное 5 обеспечивает в среднем чувствительность модели – 89%, а специфичность – 80%. Напротив пороговое значение равное 7 уменьшает чувствительность до 65–71%, при этом выигрыш в специфичности достигается примерно в ~ 1%. Основываясь на сумме полученных баллов в результате КТ-сканирования, можно предложить выполнение лапароскопии с биопсией во всех спорных случаях при диагностическом поиске, если количество набранных баллов равно или менее 6.

Опыт использование диагностической лапароскопии при туберкулезном перитоните. Чувствительность и специфичность метода. Для определения эффективности лапароскопии (ЛПС) при туберкулезе брюшины были проанализированы результаты инвазивной диагностики 129 пациентов, которым исследование выполнялось в плановом и экстренном порядке с целью определения характера патологического процесса в брюшной полости. Верифицированным туберкулезный перитонит считали тогда, когда в биоптатах брюшины определялись специфические эпителиоидно-клеточные гранулемы, обнаруживались КУМ при окраске по Цилю-Нильсену или сочетание этих признаков. Для идентификации других заболеваний, имеющих схожую макроскопическую картину, подтверждением диагноза служили результаты биопсии и исследования перитонеального выпота при отсутствии детекции ДНК МБТ методом ПЦР и специфических туберкулезных гранул в гистологическом материале. Определяющие визуальные признаки ТП и имитирующих его заболеваний, выявляемые при ЛПС представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Чувствительность и специфичность отдельных визуальных признаков при ТП и имитирующих его заболеваниях

Признак	ТП	Др. заболевания	Чувствительность 95% ДИ	Специфичность 95% ДИ
Бугорковые диссеминаты на брюшине	38 (57,6%)	12 (19,0%)	57,6% [44,8%; 69,7%]	81,0% [69,1%; 89,8%]
Утолщение и отек большого сальника	11 (16,7%)	7 (11,1%)	16,7% [9,8%; 25,0%]	88,9% [82,1%; 95,0%]
Разновыраженный спаечный процесс	25 (37,9%)	38 (60,3%)	37,9% [26,2%; 50,7%]	39,7% [27,6%; 52,8%]
Серозный или серозно-фибринозный выпот	65 (98,5%)	63 (100%)	98,5% [95,5%; 100%]	0,0% [0,0%; 0,0%]
Гиперемия париетальной брюшины	34 (51,5%)	20 (31,7%)	51,5% [38,9%; 64,0%]	68,3% [55,3%; 79,4%]

Для анализа значимости признака или их комбинаций мы использовали модель многофакторной логистической регрессии (МЛР). На рисунке 6 представлена ROC-кривая для данной МЛР, где $AUC = 75,2\%$ [95% ДИ 66,8–83,5%], что говорит о приемлемом (хорошем) качестве модели. Модель имеет точность 66,8%, специфичность – 73,0% и чувствительность – 60,6%.

Из полученных данных становится понятным, что наиболее ценным диагностическим признаком при ТП является обнаружение бугорков-диссеминатов на брюшине и гиперемия последней. Полученные на основе расчетов специфичность и чувствительность метода (визуальная оценка брюшной полости при лапароскопии) базируется на сочетании этих наиболее значимых признаков и составляет 73,0% (95% ДИ 63,5–82,5%) и 60,6% (95% ДИ 50,8–70,2%) соответственно, с общей точностью метода 66,8% (95% ДИ 60,1–73,6%). Стоит отметить, что и комбинация признаков увеличивает только специфичность, но не чувствительность диагностической лапароскопии.

Таким образом, при низкой точности и чувствительности методики, ее необходимо дополнять многоцентровой биопсией брюшины (в том числе и сальника), аспирацией экссудата для проведения многокомпонентного лабораторного тестирования и верификации диагноза.

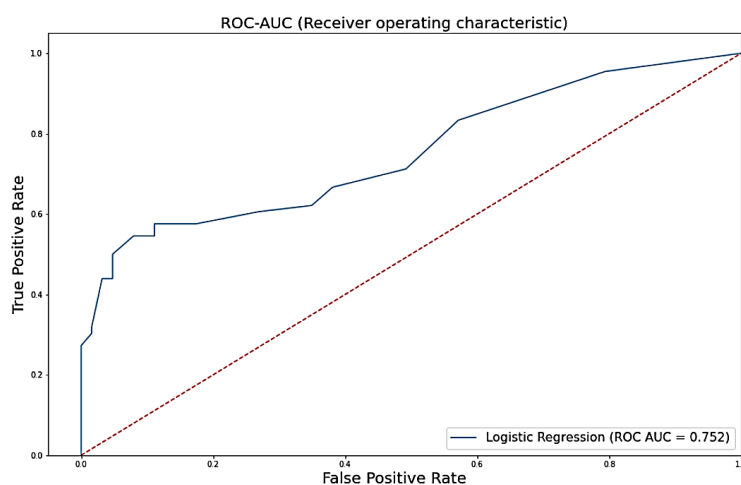


Рисунок 6 – ROC-кривая для модели многофакторной логистической регрессии

Современные подходы к лечению туберкулезного перитонита

Мнение о необходимости оперативных пособий при ТП, эвакуации экссудата и рассечении спаек господствовало вплоть до 30-х годов прошлого века. Анализ опыта оперативных пособий при ТП, выполненных в нашей клинике, показывает, что подавляющее большинство хирургических вмешательств (66; 72,5%) производилось только с диагностической целью.

Предпочтение всегда отдавали наименее травматичным лапароскопическим методикам. В остальных 25 (27,5%) случаях оперативные пособия были выполнены с лечебной целью. При необходимости выполнялась конверсия оперативного доступа,

либо операции сразу начиналась с лапаротомии, поводом для чего послужили: 8 (32,0%) пациентов – осумковывающий перивисцерит с развитием кишечной непроходимости; 13 (52,0%) – спаечная тонкокишечная непроходимость в исходе адгезивного ТП; 4 (16,0%) больных деструктивным казеозным ТП – микст-перитонит.

Таким образом, практически в 1/3 случаев (27,5%) у больных с ТП при различных фазах активности и различных морфологических вариантах ТП потребовалось расширенное лечебное оперативное вмешательство при осложненном течении ТП. Осложнения ТП в большинстве случаев представляли собой кишечную непроходимость вследствие адгезивного процесса в брюшной полости или развития воспалительного инфильтрата с вовлечением сальника и петель тонкой кишки, реже, в наиболее тяжелых случаях – перфорации кишечника с развитием микст-перитонита. Оперативные пособия были выполнены в связи с острой кишечной непроходимостью у 21 больного. Оперативная активность, объем и количество оперативных пособий, выполненных пациентам с ТП, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Количество и виды выполненных оперативных пособий при туберкулезном перитоните

Вид оперативного пособия	n=104
Диагностическая лапароскопия: биопсия брюшины и сальника, аспирация экссудата и дренирование брюшной полости	66 (63,46%)
Конверсия доступа: лапаротомия, адгезиолизис, устранение ОКН, биопсия сальника и участков брюшины, назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости	11 (10,58%)
Конверсия доступа: лапаротомия, иссечение фиброзной капсулы, устранение ОКН, биопсия капсулы и участков брюшины, назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости	8 (7,69%)
Конверсия доступа: лапаротомия, резекция спаечного конгломерата, энтеростомия, биопсия сальника и участков брюшины, санация и дренирование брюшной полости	2 (1,92%)
Лапаротомия: резекция большого сальника, биопсия участков брюшины, эвакуация казеозного выпота, санация и дренирование брюшной полости	3 (2,88%)
Лапаротомия: ушивание перфорации тонкой кишки, биопсия участков брюшины, эвакуация казеозного выпота, санация и дренирование брюшной полости	1 (0,96%)
Релапаротомия санационная	13 (12,5%)

Во время оперативных вмешательств, для разделения спаек, использовали стандартные приемы их рассечения «острым» путем без повреждения кишечной стенки и полного выделения петель тонкой кишки из пластического процесса. При осумковывающем перивисцерите проводили полное иссечение фиброзной капсулы, предварительно отделив ее от париетальной брюшины, внутри «кокона» петли тонкой кишки имели рыхлые «нежные» сращения и разделялись «тупым» путем с полным освобождением тонкой кишки от деформаций.

Сложную проблему представляли собой микст-перитониты на фоне перфораций некротизированных из-за воспаления стенок кишечника или гематогенного распространения грамотрицательной флоры. В таких случаях, несмотря на неоднократные санации брюшной полости и устранение источника перитонита, процесс переходил в вялотекущий (третичный перитонит), что диктовало необходимость многократных (до 5–7) санационных вмешательств.

Наибольшие трудности возникали при операциях по поводу адгезивного фибринозного ТП с формированием «панцирного живота», при котором разделить сращения ввиду отсутствия дифференцировки тканей не представлялось возможным. В таких случаях выполнялся минимально необходимый объем вмешательства, обеспечивающий декомпрессию кишечника и питание пациента, и проводилась парентеральная противотуберкулезная терапия для максимально раннего купирования воспалительного процесса. В одном наблюдении удалось резецировать спаечный конгломерат и завершить операцию энтеростомией.

Проведение химиотерапии при ТП показало хорошие результаты у большинства пролеченных пациентов. В случаях проведения оперативных пособий и повторных релапаротомий больной лишен возможности перорального приема противотуберкулезных препаратов. Обычно это тяжелые пациенты с генерализованными формами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией. Тяжесть состояния, таких больных обусловлена интоксикационным синдромом, анемией, гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, нарушениями электролитного обмена.

При сохраненной чувствительности МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам по результатам молекулярно-генетических исследований или при отсутствии сведений о лекарственной чувствительности МБТ пациенту назначали режим лекарственно-чувствительного туберкулеза. Однако при нарушениях гомеостаза и с учетом возможности или невозможности перорального приема препаратов схему терапии индивидуализировали, используя препараты второго ряда или резерва.

При определении лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду больному назначали режим лечения изониазид-резистентного туберкулеза. Режим химиотерапии МЛУ-ТБ назначался при выявлении лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину. В случае течения лекарственно-устойчивого туберкулеза в режимах пре ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ для парентерального применения использовали карбапенемы, амоксициллин + клавулановая кислота, фторхинолоны, линезолид, аминогликозиды или капреомицин.

По мере возобновления обычного приема пищи – при отсутствии противопоказаний, в схему лечения вводили пероральные препараты – пипразинамид и этамбутол для режимов лекарственно-чувствительного туберкулеза, с постепенной отменой карбапенема и амоксиклава. Для режимов МЛУ-, преШЛУ-, и ШЛУ-ТБ – назначали пипразинамид, циклосерин или теризидон, этамбутол, протионамид, при сочетании с туберкулезом органов дыхания – по решению врачебных комиссий – бедаквилин, деламанид. Лечение туберкулезного перитонита требует индивидуализации и не может быть полностью стандартизировано, режимы и схемы

химиотерапии туберкулеза обязательно утверждаются решением врачебной комиссии (таблица 16). Таким образом, большинство пациентов получало консервативное лечение, а оперативные вмешательства при ТП выполнялись в нашей клинике либо для диагностической биопсии, либо при развитии осложнений.

Таблица 16 – Режимы химиотерапии использованные при туберкулезном перитоните

Режим химиотерапии	Препараты	Число пациентов	
		абс	%
Лекарственно-чувствительный туберкулез	изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин (канамицин)	21	23,1
Изониазид-резистентный туберкулез	рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин + фторхинолоны, протионамид, циклосерин	5	5,5
Режим МЛУ ТБ (устойчивость к рифампицину и/или изониазиду)	пиразинамид, этамбутол, канамицин + фторхинолоны, протионамид, капреомицин, циклосерин, бедаквилин, линезолид	13	14,3
Режим пре-ШЛУ ТБ (устойчивость к рифампицину и/или изониазиду, фторхинолонам и аминогликозиды)	пиразинамид, этамбутол, канамицин + фторхинолоны, протионамид, капреомицин, циклосерин бедаквили, линезодид (по результатам чувствительности)	5	5,5
Режим ШЛУ ТБ (устойчивость к рифампицину и/или изониазиду, фторхинолонам, бедаквилину и/или линезолиду)	пиразинамид, этамбутол, канамицин + фторхинолоны, протионамид, капреомицин, циклосерин, бедаквилин, линезодид (по результатам чувствительности)	0	0
Индивидуальный, с использованием только парентеральных препаратов	карбапенемы, амоксициллин + клавулановая кислота, фторхинолоны, линезолид, аминогликозиды или капреомицин	47	51,6

Анализ результатов лечения туберкулезного перитонита. Среди больных с экссудативным перитонитом отмечено 3 летальных исхода и летальность составила 5,7%. Во всех этих случаях причиной неблагоприятных исходов стал генерализованный туберкулез с вовлечением в воспалительный процесс легких, брюшины, костного мозга и/или ЦНС. Смертельные исходы в группе пациентов с адгезивным перитонитом зафиксированы у 2 пациентов (летальность по группе составила 5,9%). В одном наблюдении пациентка погибла к концу третьего месяца лечения и смерть была обусловлена прогрессирующим туберкулезом легких на фоне МЛУ, при неэффективной консервативной терапии. Общая летальность среди всей когорты пациентов с ТП составила 9,9%. Остальные пациенты (90,1%) после вмешательства получали консервативное лечение в соответствии с выбранным

режимом ПТХТ и с положительной клинической и рентгенологической динамикой были выписаны.

Для статистической оценки эффективности лечения использован анализ выживаемости. День выписки из хирургического отделения условно считался точкой выздоровления (или смерти) от ТП. Общая выживаемость (ОВ) составила – 1 месяц в 0,92 [95% ДИ 0,84–0,96] случаев, 2 месяца в 0,88 [95% ДИ 0,78–0,94] наблюдений и 4-месяца у 0,88 [95% ДИ 0,78–0,94] больных. Среднее время, проведенное для лечения в хирургическом отделении, составило 123,3 [95% ДИ 114,8–131,8] койко-дня. Различие выживаемости в исследуемых группах оказалось статистически значимым ($p < 0,001$). Пациенты с казеозный ТП умирали в первые дни после оперативного лечения, причем 50% из них в первые 3 [95% ДИ 2–7] суток. Выживаемость в группах больных с экссудативным и адгезивным типами ТП более высокая, 94% и 88% соответственно (рисунок 7).

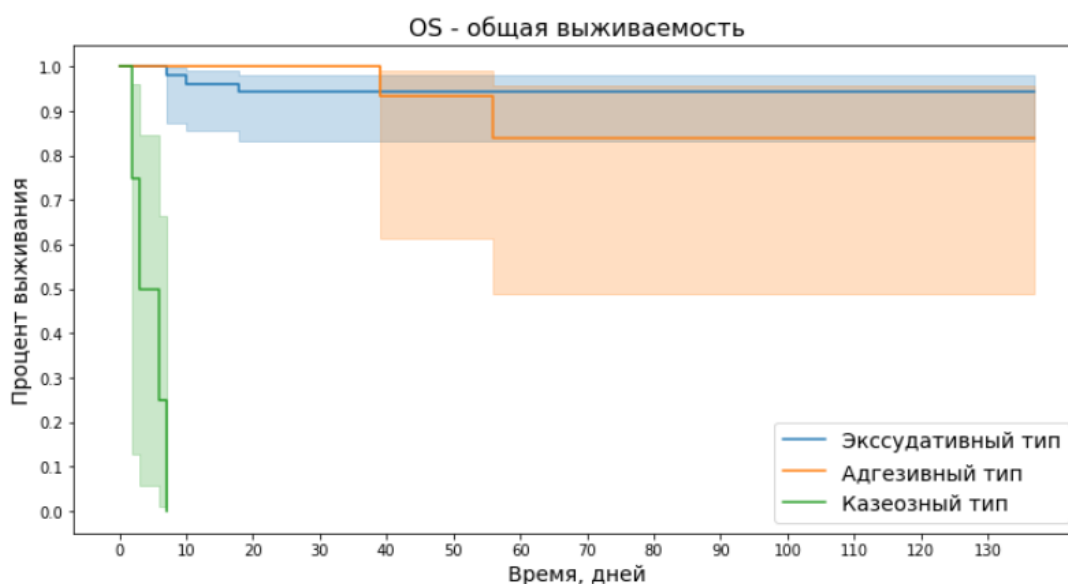


Рисунок 7 – Анализ выживаемости (кривая Каплан-Майера) при ТП

Прогрессивное уменьшение или исчезновение свободной жидкости в брюшной полости, определяемые при КТ или УЗИ, отсутствие бактериовыделения, нормальные показатели количества лейкоцитов в периферической крови, нивелирование симптомов интоксикации и увеличение массы тела – являются косвенными признаками перехода ТП в неактивную фазу. Следует отметить, что развитие хирургических осложнений ТП (острая кишечная непроходимость и осумковывающий перивисцерит) в некоторых случаях также является признаком купирования микобактериального воспаления в брюшной полости. Фиброзная ткань образуется при организации экссудата, а сальник превращается в околокишечную капсулу с элементами кальцинации, что, несомненно, также свидетельствует о стихании воспаления. Таким образом, оперативное лечение при ТП может потребоваться в любую фазу туберкулезного процесса, активность которого следует

определять либо с помощью интраоперационной биопсии, либо с помощью косвенных критериев.

Лечебно-диагностический алгоритм при туберкулезном перитоните. Учитывая накопленный нами опыт консервативного и оперативного лечения ТП, представленный алгоритм диагностики может быть объединен с лечебной тактикой, что позволяет практикующему клиницисту параллельно осуществлять диагностические действия и лечебные мероприятия.

ТП можно предположить у любого пациента с периодическими болями в животе в течение длительного времени, постепенным увеличением живота в объеме, одышкой, слабостью, снижением массы тела. Подобные жалобы не являются характерными для ТП и могут встречаться при более распространенных заболеваниях, таких как цирроз печени, канцероматоз брюшины и др. В пользу ТП будут говорить следующие анамнестические данные: туберкулез органов дыхания в прошлом, беременность и роды, факт длительной терапии иммуносупрессорами, курсы перитонеального диализа, цирроз печени, сахарный диабет при любом уровне гликемии, а также иммуносупрессивные состояния (главным образом, ВИЧ-инфекция). Другим маркером, подозрительным на развитие ТП при абдоминальном болевом синдроме, может служить активный туберкулез органов дыхания или другой локализации, а также проба с АТР – образование инфильтрата.

Таким образом, в первую очередь обследование пациентов следует начинать с неинвазивных лучевых методик, результаты которых необходимо оценивать с помощью предложенных интегральных шкал, которые существенно повышают их эффективность. Так, при количестве баллов более 5 после УЗИ и более 6 после КТ, диагноз ТП является наиболее вероятным, и тогда при отсутствии хирургических осложнений необходимо назначить ПТХТ (при активном легочном туберкулезе с выделением МБТ с мокротой – оценить чувствительность возбудителя к препаратам). Режим и схема химиотерапии определяется врачом-фтизиатром. Эффективность проводимой терапии в данном случае контролируется по косвенным критериям (рисунок 8).

При количестве набранных баллов менее 5 и 6, соответственно после УЗИ и КТ, предпочтение в диагностическом поиске нужно отдавать лапароскопии с биопсией. Критерием установления диагноза в данном случае могут служить лишь морфологические признаки болезни (наличие гранулем и КУМ в биоптатах брюшины и сальника). Исследование экссудата, по результатам наших исследований, не является информативным ни по клеточному составу выпота, ни по детекции ДНК МБТ, ни по росту культуры возбудителя. Оперативные пособия выполняются строго по показаниям в любую фазу активности туберкулезного воспаления при развитии таких хирургических осложнений ТП, как острая кишечная непроходимость, осумковывающий перивисцерит, перфорация кишечника, микст-перитонит. Во всех остальных случаях ведется поиск альтернативной патологии со стороны органов брюшной полости и выбирается тактика ее лечения.

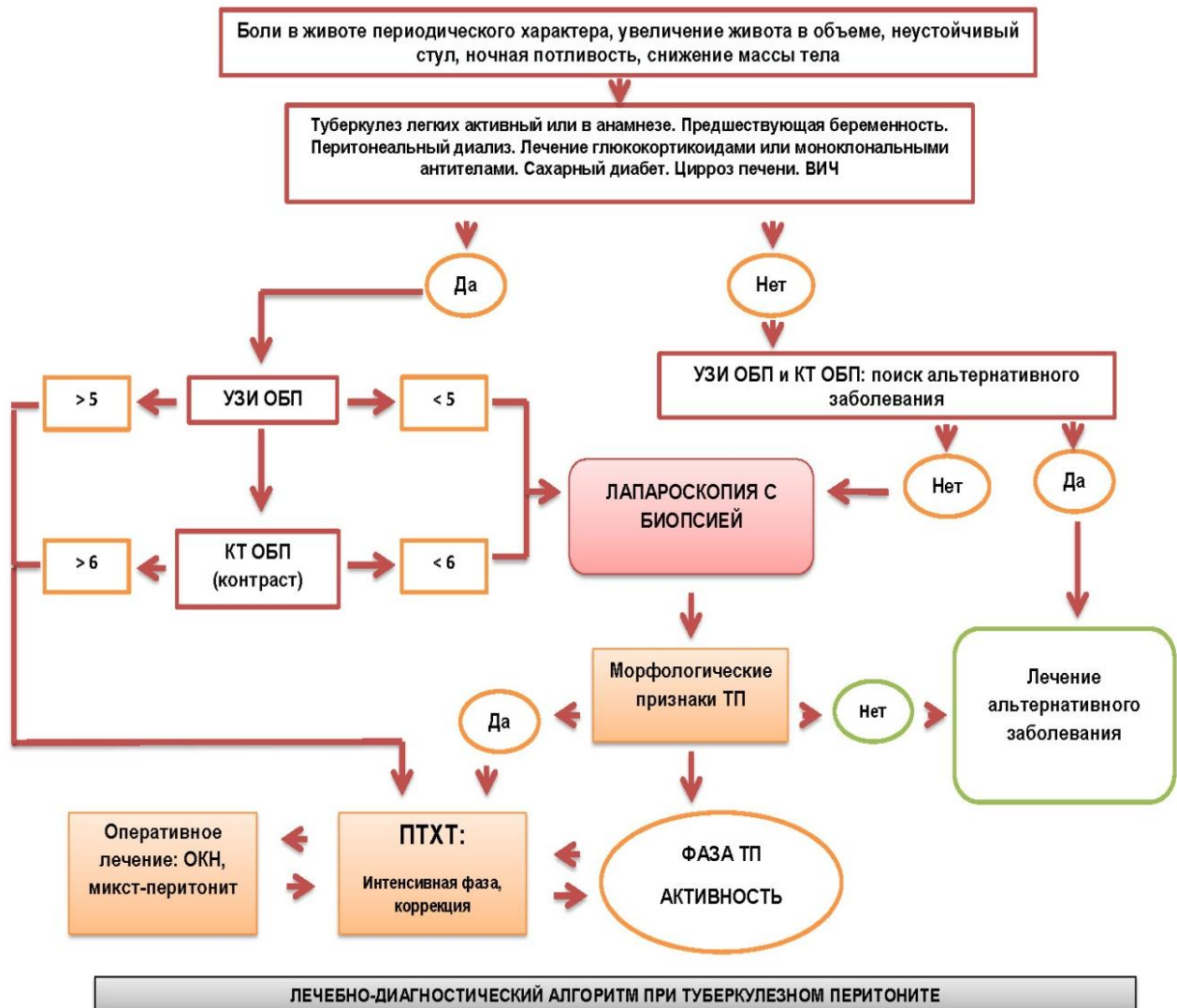


Рисунок 8 – Лечебно-диагностический алгоритм при ТП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило изучить эпидемиологию ТП в Москве и Российской Федерации в целом, выявить характерные гендерные и коморбидные особенности пациентов с ТП. Достоверно установлено, что заболеваемость ТП в целом не велика и не превышает 0,1-0,2 случая на 100 000 населения в год. Относительный риск (RR) развития туберкулезного перитонита у женщин гораздо выше по сравнению с мужчинами, а основным триггером при этом является предшествующая беременность и роды (RR 9,9; 95% ДИ 7,4–13,5). На основе биологической модели уточнены звенья патогенеза ТП: доказана роль снижения активности определяющих цитокинов (TNF- α) и перитонеальных макрофагов в развитии ТП. В клиническом исследовании выявлены и описаны все морфологические варианты ТП и определена их взаимосвязь с формами течения болезни, что позволило разработать клиническую классификацию ТП.

Впервые в настоящей работе проведен анализ эффективности лучевых методов при дифференциальной диагностике ТП, описаны и систематизированы эхо-симптомы и КТ – паттерны при ТП и имитирующих его заболеваниях, что позволило создать интегральные диагностические шкалы. Помимо этого, проведенная работа помогла разработать и обосновать оптимальную тактику консервативной терапии при ТП, оптимизировать показания к операции (рационализировать их объем) при отдельных формах и осложнениях данного заболевания. Полученные результаты диссертационной работы позволяют рекомендовать их к внедрению в практику специализированных противотуберкулезных учреждений и стационаров общей лечебной сети, как инструменты, совершенствующие диагностику и повышающие эффективность комплексного лечения туберкулезного перитонита.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость туберкулезным перитонитом на основании статистических расчётов не высока и составляет в Москве 0,03–0,1 на 100 000 населения в год и 0,1–0,2 на 100 000 населения в год в целом по России.

2. Относительный риск (RR) развития туберкулезного перитонита у женщин гораздо выше по сравнению с мужчинами и составляет 3,2 при 95% ДИ 2,1–5,0. Достоверно установлено, что туберкулез брюшины наиболее часто развивается у женщин детородного возраста приехавших из других регионов РФ или из других стран на фоне преморбидной иммуносупрессии после беременности и родов (RR 9,9; 95% ДИ 7,4–13,5).

3. Основными предрасполагающими факторами возникновения туберкулезного перитонита у мужчин служат: лекарственная иммуносупрессия (RR 16,5; 95% ДИ 9,0–30,6), перитонеальный диализ (RR 8,2; 95% ДИ 2,8–24,2) и сахарный диабет (RR 5,4; 95% ДИ 2,6–11,2). ВИЧ-инфекция также является значимым триггером при туберкулезном перитоните, в равной степени, как у мужчин, так и у женщин (RR 2,4 и 2,8; 95% ДИ 1,2–4,8).

4. Экспериментально доказано, что для развития туберкулезного перитонита, помимо регионарных микроциркуляторных расстройств, необходимым и обязательным условием является уменьшение пула и активности перитонеальных макрофагов, а также угнетение цитокиновой активности в зоне воспаления, главным образом за счет инактивации фактора некроза опухоли альфа – TNF- α .

5. Характер течения туберкулеза брюшины закономерно соответствует определенным морфологическим вариантам развития перитонита: экссудативный вариант в 15,1% наблюдений протекает в острой форме и в 84,9% – имеет подострое течение; адгезивный вариант туберкулезного перитонита у 50,0% пациентов демонстрирует хроническое течение, а в еще 50% острое, что напрямую связано с развитием хирургических осложнений болезни; казеозный вариант перитонита, во всех случаях возникновения протекает, как острое заболевание (100%).

6. На основе анализа морфологических проявлений туберкулезного перитонита и его наиболее частых симптомов целесообразно выделять три

клинические формы туберкулезного перитонита: экссудативный, адгезивный и казеозный с учетом фазы активности воспалительного процесса и развития хирургических осложнений заболевания.

7. Достоверная верификация туберкулезного перитонита возможна только при биопсии брюшины и сальника с последующим гистологическим и бактериоскопическим исследованием: 93,4% (95% ДИ 88,3–98,5) выявления специфических эпителиоидно-клеточных гранул и 84,6% (95% ДИ 77,2–92,0) – кислотоустойчивых микобактерий. Установлена низкая информативность исследования экссудата при туберкулезе брюшины: 11,0% (95% ДИ 4,6–17,4) случаев роста МБТ на питательных средах, 41,8% (95% ДИ 31,6 – 51,9) выявления ДНК МБТ в выпоте при молекулярно-генетическом исследовании, что позволяет рассматривать туберкулезный перитонит в рамках культурально-негативного процесса.

8. Визуализирующие лучевые неинвазивные методы диагностики (УЗИ и КТ) не позволяют в большинстве случаев верифицировать диагноз туберкулезного перитонита. Только сочетание результатов лучевых методик с данными анамнеза и лабораторных методов исследования с использованием интегральных балльных шкал позволяет повысить результативность неинвазивной диагностики заболевания без применения лапароскопии с биопсией.

9. При экссудативном варианте туберкулезного перитонита достаточным и эффективным является проведение консервативной терапии с учетом чувствительности возбудителя к химиотерапевтическим препаратам и возможным способам их применения (выживаемость – 0,94 [95% ДИ, 0,83–0,98]). При адгезивном варианте туберкулезного перитонита, помимо консервативного лечения в 1/3 случаев необходимо выполнение оперативных пособий из-за возникновения хирургических осложнений при прогрессировании или стихании воспалительного процесса (перивисцерит, острая кишечная непроходимость) (выживаемость 0,84 [95% ДИ, 0,49–0,96]). Выживаемость при лечении казеозного варианта туберкулеза брюшины наиболее низкая, что обусловлено тяжелым распространенным деструктивным процессом в слоях брюшины, микст-перитонитом и абдоминальным сепсисом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Туберкулезный перитонит следует заподозрить при неясном болевом абдоминальном синдроме и/или неясном «асците» у лиц с активным туберкулезом органов дыхания или анамнестическим указанием на туберкулез любых локализаций, прежде всего у пациентов с сахарным диабетом, циррозом печени, после перитонеального диализа, у больных получавших терапию глюкокортикоидами, моноклональными антителами и цитостатиками, а также у рожениц в течение полутора лет после родов.

2. С целью диагностики туберкулезного перитонита следует использовать неинвазивные лучевые методы: УЗИ и КТ брюшной полости, результаты которых необходимо оценивать с помощью интегральных диагностических шкал с последующим определением дальнейшей тактики верификации диагноза и лечения.

При количестве баллов больше 5 при УЗИ и более 6 при КТ показано начало химиотерапии, при сумме баллов менее 5 при УЗИ и менее 6 при КТ показано проведение диагностической лапароскопии с биопсией.

3. При получении достоверных данных о наличии туберкулезного перитонита с использованием предложенного лечебно-диагностического алгоритма, необходимо, в кратчайшие сроки назначить этиотропную химиотерапию в соответствии с чувствительностью возбудителя и особенностью введения препаратов.

4. Диагностическое оперативное пособие (лапароскопия или лапаротомия) следует дополнять обязательной мультицентровой биопсией с последующим направлением материала на гистологическое и бактериоскопическое исследование, как наиболее информативные при данной локализации туберкулезного воспаления. При положительном результате диагностики, необходимо направление ткани биоптата на молекулярно-генетическое исследование с определением чувствительности к лекарственным препаратам.

5. Выбор оптимальной технологии комбинированного лечения туберкулезного перитонита зависит от тяжести исходного состояния пациента, наличия и степени иммуносупрессии, а так же вида хирургического осложнения заболевания. При развитии острой кишечной непроходимости в исходе туберкулезного перитонита необходимым объемом служит выполнение адгезиолизиса с устранением кишечной непроходимости и интубацией тонкой кишки. У истощенных пациентов с низким иммунным статусом ($CD4^+$ лимфоциты менее 200 кл в мкл), присоединением вторичной флоры и развитием микст-перитонита целесообразен минимальный объем оперативного пособия – ушивание перфорации, санация и дренирование брюшной полости с последующей интенсивной химиотерапией и отложенным назначением антиретровирусной терапии до периода реконвалесценции.

6. Эффективность лечения туберкулезного перитонита следует оценивать по косвенным факторам (переход ТП в неактивную фазу): прогрессивное уменьшение или исчезновение свободной жидкости в брюшной полости, определяемые при КТ или УЗИ; наличие лучевых признаков фиброза большого сальника с появлением в нем кальцинатов при КТ; регресс легочного туберкулезного процесса, выявляемый при КТ (уплотнение и уменьшение очагов и инфильтратов); прекращения бактериовыделения (КУМ и ДНК МБТ в мокроте, кале); нивелирование симптомов интоксикации и увеличение массы тела, также развитие кишечной непроходимости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Решетников, М.Н. Тактика лечения кишечной непроходимости при абдоминальном туберкулезе / М.Н. Решетников, М.С. Скопин, **Д.В. Плоткин** [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 942.

2. Решетников, М.Н. Острая кишечная непроходимость при туберкулезе множественных локализаций / М.Н. Решетников, **Д.В. Плоткин**, М.С. Скопин [и др.] // Хирург. – 2017. – № 9-12. – С. 13-23.

3. Байке, Е.Е. Абдоминальный туберкулез. Диагностика. Хирургическая тактика: учебное пособие / Е.Е. Байке, Е.В. Размахнин, **Д.В. Плоткин** [и др.] – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2018. – 57 с.
4. **Плоткин, Д.В.** Диссеминированный процесс на брюшине: туберкулез или карциноматоз? / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, Г.В. Родоман [и др.] // Хирург. – 2018. – № 3-4. – С. 59-69.
5. **Плоткин, Д.В.** Туберкулезный перитонит. «Забытая» болезнь / **Д.В. Плоткин**, М.В. Сеницын, М.Н. Решетников [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 12. – С. 38-44. – DOI: 10.17116/hirurgia201812138.
6. **Плоткин, Д.В.** Абдоминальный туберкулез: возвращение в хирургию / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, У.О. Гафаров [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 101-109. – DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-101-109.
7. **Плоткин, Д.В.** Дифференциально-диагностические особенности опухолевых и туберкулезных диссеминатов брюшины / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, И.В. Грицкова [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 88-89.
8. **Плоткин, Д.В.** Комплексная диагностика туберкулеза брюшины / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, М.В. Сеницын [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 77-78. – DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-77-78.
9. **Плоткин, Д.В.** Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, И.А. Соколова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 108-115. – DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190343.
10. **Плоткин, Д.В.** Экссудативный туберкулезный перитонит: оптимальный диагностический алгоритм / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, У.О. Гафаров [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 43-49.
11. Решетников, М.Н. Хирургические осложнения абдоминального туберкулеза у пациентов с различным иммунным статусом / М.Н. Решетников, **Д.В. Плоткин**, Сеницын М.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 164, № 4. – С. 46-53. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-46-53.
12. Сеницын, М.В. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией / М.В. Сеницын, М.С. Скопин, М.Н. Решетников, **Д.В. Плоткин** [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 5-11. – DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11.
13. Сеницын, М.В. Туберкулезный перитонит при ВИЧ – инфекции / М.В. Сеницын, **Д.В. Плоткин**, Т.И. Абу Аркуб [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № 4. – С. 38-44. – DOI: 10.7868/S2587667819040046.
14. **Плоткин, Д.В.** Абдоминальный туберкулёз: специфическая хирургическая инфекция: учебное пособие / **Д.В. Плоткин**, М.В. Сеницын, Г.В. Родоман [и др.]. – Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2020. – 156 с.

15. **Плоткин, Д.В.** Гранулематозные перитониты / **Д.В. Плоткин** М.Н. Решетников, М.В. Сеницын [и др.] // Хирург. – 2020. – № 11-12. – С. 40-78. – DOI: 10.33920/med-15-2006-05.

16. **Плоткин, Д.В.** Осумковывающий туберкулезный перивисцерит как редкий вариант перитонита / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, С.В. Харитонов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С. 24-30. – DOI: 10.17116/hirurgia202006124.

17. **Плоткин, Д.В.** Саркоидоз брюшины и органов дыхания: редкое клиническое наблюдение / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, А.А. Прядкин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 118-121. – DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-118-121.

18. **Плоткин, Д.В.** Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование как скрининговый этап диагностики туберкулезного перитонита / **Д.В. Плоткин**, О.В. Кириллова, А.В. Никаноров [и др.] // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 39-45. – DOI: 10.24075/vrgmu.2020.018.

19. **Плоткин, Д.В.** Эхо-сонографическая семиотика абдоминального туберкулеза / **Д.В. Плоткин**, Е.О. Лошкарева, О.В. Кириллова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 32-38. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-32-38.

20. Сеницын, М.В. Лечение туберкулеза в современных условиях / М.В. Сеницын, М.В. Калинина, Е.М. Белиловский, А.С. Галстян, М.Н. Решетников, **Д.В. Плоткин** // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 8. – С. 86-94. – DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762.

21. **Плоткин, Д.В.** Выбор модельного объекта для воспроизведения абдоминального туберкулеза / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, Т.И. Виноградова [и др.] // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 3. – С. 18-25.

22. **Плоткин, Д.В.** Особенности патогенетических механизмов туберкулезного перитонита в эксперименте / **Д.В. Плоткин**, Т.И. Виноградова, М.Н. Решетников [и др.] // Вестник РГМУ. – 2021. – № 4. – С. 21-28. – DOI: 10.24075/vrgmu.2021.036.

23. **Плоткин, Д.В.** Патогенетическая роль фактора некроза опухоли (TNF- α) для развития туберкулёза брюшины в эксперименте / **Д.В. Плоткин**, Т.И. Виноградова, М.Н. Решетников [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 5. – С. 184-195. – DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.18.

24. **Плоткин, Д.В.** Распространенный перитонит и спленит, вызванные MAC-инфекцией, у пациента с иммуносупрессией / **Д.В. Плоткин**, М.Н. Решетников, М.В. Сеницын [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 135-142.

25. **Плоткин, Д.В.** Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование) / **Д.В. Плоткин**, Т.И. Виноградова, М.Н. Решетников [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 44-50. – DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-12-44-50.

26. **Плоткин Д.В.** Клинико-морфологические формы туберкулезного перитонита / **Д.В. Плоткин** // Хирург. – 2022. – № 3-4. – С. 47-63.

27. **Плоткин, Д.В.** Повышение результативности компьютерной томографии при туберкулезном перитоните / **Д.В. Плоткин, А.А. Прядкин, М.Н. Решетников** [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 3. – С. 82-90.

28. **Плоткин, Д.В.** Патент RU 2776787 Российская Федерация. Способ моделирования туберкулезного перитонита: № 2021114954: заявл. 25.05.2021: опубл. 26.07.2022 / **Плоткин Д.В.,** Виноградова Т.И., Решетников М.Н. [и др.]. – Бюл. № 21.

29. **Plotkin, D.V.** Diagnostic features of tuberculosis peritonitis in HIV-positive patients / **D.V. Plotkin, E.A. Stepanov, M.N. Reshetnikov** [et al.] // 10th IAS Conference on HIV Science 2019 : Abstract book. – 2019. – С. 206.

30. **Plotkin, D.V.** Laparoscopy with biopsy in patients with tuberculosis peritonitis and immunosuppression / **D.V. Plotkin, M.N. Reshetnikov, U.O. Gafarov** [et al.] // Facts, Views and Vision in ObGyn. – 2020. – Vol. 12, S1. – P. ES2020-0002.

31. **Plotkin D.V.** Transabdominal ultrasound as a screening stage for the diagnosis of tuberculous peritonitis / **D.V. Plotkin, O.V. Kirillova, A.V. Nikanorov** [et al.] // Bulletin of RSMU. – 2020. – Vol. 2. – P. 36-42. – DOI: 10.24075/brsmu.2020. 018.

32. **Plotkin, D.V.** The method for obtaining a reproducible model of tuberculous peritonitis in rabbits / **D.V. Plotkin, T. Vinogradova, M. Reshetnikov** [et al.] // Gut. – 2021. – Vol. 70, Suppl. 2. – P. A14-A15. – DOI: 10.1136/gutjnl-2021-IDDF.21.

33. **Plotkin, D.V.** Features of the pathogenetic mechanisms of tuberculous peritonitis in an experiment / **D.V. Plotkin, T.I. Vinogradova, M.N. Reshetnikov** [et al.] // Bulletin of RSMU. – 2021. – № 4. – P. 20-27. – DOI: 10.24075/brsmu.2021.036.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ	– антиретровирусная терапия
АТР	– аллерген туберкулезный рекомбинантный
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ	– компьютерная томография
КУМ	– кислотоустойчивые микобактерии
ЛПС	– лапароскопия
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
ПТХТ	– противотуберкулезная химиотерапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ТЛ	– туберкулез легких
ТП	– туберкулезный перитонит
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
ЦНС	– центральная нервная система
TNF-α	– фактор некроза опухоли альфа