

ISSN 2307-6348



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

№ 4, 2015

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор П.К. Яблонский

Заместитель главного редактора О.А. Суховская

М.Г. Бирон (научный редактор), Д.В. Вахрушева, А.А. Визель,
Т.И. Виноградова, И.А. Васильева, И.Ф. Довгалюк,
Э.К. Зильбер, Н.Ю. Исаева, А.О. Марьяндышев, А.Ю. Мушкин,
В.В. Романов, Д.Ю. Рузанов, Е.Г. Соколович, В.А. Стаханов,
М.С. Сердобинцев, В.И. Трофимов, И.Е. Тюрин,
В.А. Цинзерлинг, А.А. Яковлев

Редакционный совет:

В.А. Аксенова (Москва), Н.А. Беляков (Санкт-Петербург),
Д.Н. Голубев (Екатеринбург), Ричард Залескис (Латвия),
А.М. Караськов (Новосибирск), В.А. Краснов (Новосибирск),
А.О. Марьяндышев (Архангельск), Дж.Б. Миглиори (Италия),
Т.И. Морозова (Саратов), В.А. Порханов (Краснодар),
С.Н. Скорняков (Екатеринбург), Л.А. Шовкун (Ростов-на-Дону)

Дизайн и верстка Н.Г. Комова
Редактор Т.В. Руксина
Корректор Н.П. Першакова
Менеджер по рекламе А.Е. Пиневиц

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

Учредитель/издатель «Национальная ассоциация фтизиатров». Исполнительный директор В.В. Локтионова

Адрес: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

Сайт: www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; тел.: +7 (812) 579-25-54; тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Подписано в печать 21.12.2015. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

Статьи для публикации в журнале
направлять на электронный адрес: medalliance@inbox.ru

© Национальная ассоциация фтизиатров



Дорогие коллеги!

Перед Вами — первый после прошедшего 19–21 ноября 2015 г. IV Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров номер журнала «Медицинский альянс».

В данном номере журнала многих заинтересует обзор выступлений проведенного на Конгрессе Круглого стола, посвященного обсуждению порядка и стандартов оказания медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, опыт работы по этой проблеме в Новосибирске, Москве, Красноярском крае, Израиле (П.К. Яблонский, О.А. Суховская), опыт лечения табачной зависимости в Чехии (А. Панкова, Е. Краликова), программа отказа от табакокурения в санатории «Плес» (Н.А. Кузьмичева и соавт.), применение частичных агонистов никотиновых рецепторов (варениклина и цитизина) в лечении зависимости от табака (О.В. Филиппова).

Проблеме дифференциальной диагностики гранулематозных заболеваний, актуальной до настоящего времени, посвящена публикация из Санкт-Петербурга (М.А. Белокурова и соавт.).

Фундаментальные медико-биологические исследования в данном номере журнала представлены статьей из Уральского НИИ фтизиопульмонологии (О.В. Бердюгина, А.В. Ершова) о мониторинговании уровня неоптерина для определения степени тяжести и активности инфекционного процесса, динамики течения туберкулеза. В публикации из Санкт-Петербурга

НИИ фтизиопульмонологии показано, что активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах не может быть использована в дифференциальной диагностике впервые выявленного нелеченного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии (М.Е. Дьякова и соавт.).

Организационные вопросы рассматриваются в публикации из Санкт-Петербурга (А.К. Иванов и соавт.), посвященной важнейшей проблеме — лечению пациентов с сочетанной патологией «ВИЧ-туберкулез» в условиях дневного стационара для проведения контролируемого лечения после выписки из круглосуточного туберкулезного стационара.

Научно-практический журнал не может не содержать рекомендаций для практикующих врачей. Публикация А.Ю. Мушкина и соавт. фактически является адаптированным для журнала вариантом учебного пособия, утвержденного Методическим советом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 4 от 05.12.2014 г.), в котором рассматриваются критерии клинической и лучевой диагностики, а также принципы комплексного лечения туберкулеза костей и суставов у детей.

В статье Е.Б. Мясниковой и соавт. представлен проект методических рекомендаций «Противоэпидемический режим в противотуберкулезных медицинских организациях», которые систематизируют требования к противотуберкулезным медицинским организациям в части обеспечения санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима. Читатели журнала имеют возможность принять участие в обсуждении представленных методических рекомендаций.

Памяти Татьяны Фердинандовны Оттен посвящен обзор заболеваний, вызываемых потенциально патогенными нетуберкулезными микобактериями, являющимися возбудителями микобактериозов. Нарушения иммунитета, возникающие по разным причинам, в том числе в связи с эпидемией ВИЧ-инфекции, привели к росту заболеваемости микобактериозами, и обзор Б.И. Вишневого и соавт. будет интересен всем.

Информация, представленная ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России по образовательным программам (основные и дополнительные) в соответствии с лицензией на образовательную деятельность, также может представлять большой интерес для практикующих врачей. Обучение по основным образовательным программам осуществляется в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами. В реализации дополнительных образовательных программ помимо традиционных, широко используются активные и интерактивные методы обучения, клинические разборы больных, решение ситуационных задач, дистанционное обучение.

С глубоким уважением,
Руководитель Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза
в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России,
д-р мед. наук, профессор **О.Б. Нечеева**

Содержание

Обзоры и лекции

- 5** *Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, Р.А. Щеголева, Т.Ф. Оттен*
Вирулентность потенциально патогенных нетуберкулезных микобактерий

Рекомендации и пособия

- 15** *Е.Б. Мясникова, Н.Р. Васильева, Н.В. Кечаева, Н.А. Скрынник, З.П. Калинина, Е.Н. Колосовская, Л.И. Арчакова*
Проект Методических рекомендаций «Противоэпидемический режим в противотуберкулезных медицинских организациях»
- 36** *А.Ю. Мушкин, А.А. Першин, Н.А. Советова*
Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения

Оригинальные статьи

- 46** *А.Л. Чужов*
Третья районная научно-практическая конференция «Организация работы противотуберкулезной службы в Пушкинском районе»
- 48** *П.К. Яблонский, О.А. Суховская*
Инициативы по организации помощи в отказе от потребления табака
- 53** *А.К. Иванов, Е.В. Шевырева, Н.А. Скрынник, Н.А. Турсунова*
Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера
- 60** *М.Е. Дьякова, В.Ю. Журавлев, Е.А. Торкатюк, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова*
Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии

- 68** *О.В. Бердюгина, А.В. Ершова*
Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса
- 73** *А. Панкова, Е. Краликова*
Лечение табачной зависимости в 2015 году, опыт Чехии
- 82** *Н.В. Кузьмичева, Т.Ю. Цыгина, О.А. Суховская, П.К. Яблонский*
Программа отказа от табакокурения санатория «Плес»
- 88** *О.В. Филиппова*
Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака

Случаи из практики

- 99** *М.А. Белокуров, И.В. Чернохаева, В.А. Цинзерлинг, И.В. Двораковская, Т.А. Новицкая, Ф.М. Мазитова, В.Е. Карев, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак*
Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких

Информация

- 110** Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии
- 113** Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака
- 114** Правила для авторов

Content

Reviews, lectures

- 5 *B.I. Vishnevskii, O.A. Manicheva, R.A. Shchegoleva, T.F. Otten*

Virulence of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria

Guidelines and manuals

- 15 *E.B. Myasnikova, N.R. Vasil'eva, N.V. Kechaeva, N.A. Skrynnik, Z.P. Kalinina, E.N. Kolosovskaya, L.I. Archakova*

The draft guidelines «ANTI-epidemic regime of TB medical institutions»

- 36 *A.Yu. Mushkin, A.A. Pershin, N.A. Sovetova*

Bone and joint tuberculosis in children: algorithms for diagnosis and principles for treatment

Original articles

- 46 *A.L. Chuzhov*

The third regional scientific practical conference «Organization of TB services in the Pushkin district»

- 48 *P.K. Yablonsky, O.A. Sukhovskaya*

Initiatives to help in smoking cessation

- 53 *A.K. Ivanov, E.V. Shevyreva, N.A. Skrynnik, N.A. Tursunova*

Treatment of patients with tuberculosis and HIV infection in the day care Hospital of tuberculosis Dispensary

- 60 *M.Y. Dyakova, V.Y. Zhuravlev, E.A. Torkatuk, D.S. Esmedlyaeva, T.L. Perova*

Adenosine deaminase in the pathogenesis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia

- 68 *O.V. Berdyugina, A.V. Yershova*

Research of level of a neopterin at different forms of tubercular inflammatory process

- 73 *A. Pankova, E. Kralikova*

Treatment of tobacco dependence in 2015, Czech experience

- 82 *N. Kuz'micheva, T.Yu. Tsygina, O.A. Sukhovskaya, P.K. Yablonskii*

Smoking cessation program in sanatorium «Ples»

- 88 *O.V. Filippova*

Partial agonists of nicotinic receptors in treatment of dependence on tobacco

Case reports

- 99 *M. Belokurov, I. Chernokhaeva, V. Tsinslerling, I. Dvorakovskaiy, T. Novitskaya, F. Mazitova, V. Karev, M. Pavlova, L. Archakova, A. Kozak*

Cases of the differential diagnosis of tuberculosis with other lung diseases

УДК 578.72:616.98

Памяти Татьяны Фердинандовны Оттен

Вирулентность потенциально патогенных нетуберкулезных микобактерий

Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, Р.А. Щеголева, Т.Ф. Оттен

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Минздрава России

Virulence of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria

B.I. Vishnevskii, O.A. Manicheva, R.A. Shchegoleva, T.F. Otten

St. Petersburg Research Institute of the Phthisopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

В обзоре приведены данные об основных возбудителях микобактериоза и возрастающей роли этого заболевания в период глобального распространения ВИЧ-инфекции. Цель обзора: на примере отдельных основных видов потенциально патогенных НТМ показать общие с микобактериями туберкулеза (МБТ) генетические детерминанты и факторы вирулентности и особенности вирулентного профиля возбудителей микобактериоза. Представлены методы определения вирулентности НТМ. Показано, что для проявления вирулентных свойств НТМ, как и МБТ, наибольшее значение имеют два феномена — адаптация возбудителя к условиям макроорганизма-хозяина и вызываемые микобактериями токсические и некротические повреждения (агрессия) на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях. Сходные факторы вирулентности — это компоненты клеточной стенки, такие как липоарабиноманнан, гликопептидолипиды, димикоцерозоат фтиоцерола (phthiocerol dimicoserosates), система секреции VII типа (ESX), гены, кодирующие один из главных белковых факторов вирулентности — ESAT-6. Основные отличия факторов вирулентности НТМ — продукция экзотоксина (миколактон) и наличие плазмид, ассоциированных с вирулентностью. Кроме того, определенную связь с вирулентностью НТМ имеет морфология колоний,

в последние годы считается, что более вирулентными являются шероховатые (грубые) колонии. Для вирулентности основного возбудителя микобактериоза — *M. avium complex* характерна ее связь с принадлежностью к определенному серотипу; установлено, что более вирулентными являются серовары 4 и 8. Поскольку НТМ обладают природной резистентностью ко многим антимикобактериальным средствам, новой парадигмой, как и для МБТ, является использование в качестве мишеней для создания новых лекарственных средств различных факторов вирулентности, таких как экзотоксин миколактон, секреторные системы Esx-1 и некоторые другие.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии; вирулентность; факторы вирулентности

Summary

The review presents data on genetic determinants and virulence factors of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria (NTM) in comparison with the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). The purpose of the review — on the example of some basic species of potentially pathogenic NTM show genetic determinants and virulence factors, which are common with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), and show particularity of virulence profile of mycobacteriosis agent. We submitted

some basic methods of determining the virulence of the HTM. It is shown that for the manifestation of virulence NTM as well as Mtb are the most important two phenomena — 1) an adaptation of the pathogen to the conditions of the host; 2) toxic and necrotic lesions (aggression) which caused by Mycobacterium at the molecular, cellular, organ and organism levels. Similar virulence factors are a cell wall components, such as lipoarabinomannan, glycopeptidolipids, phthiocerol dimycocerosate, secretion system of type VII (ESX), and genes encoding one of the major protein virulence factors — ESAT-6. The main distinctions of NTM virulence factors are the exotoxin (mycolactone) production and the presence of plasmids associated with virulence. In addition, the morphology

of the colonies have certain relation with the virulence of NTM, in recent years it is believed that rough colony are more virulent. For the virulence of *M. avium* complex which is a principal pathogen of mycobacteriosis is typical the linkage with belonging to a particular serotype, it was found that serovars 4 and 8 are more virulent. Since NTM have a natural resistance to many antimycobacterial agents, a new paradigm (as well as the Mtb), is to use different virulence factors, such as exotoxin mycolactone, secretory system Esx-1 and some other as targets for creation of new drugs.

Keywords: nontuberculous mycobacteria; virulence; virulence factors

Введение

В настоящее время во всем мире значительно возрос удельный вес заболеваний, вызываемых потенциально патогенными нетуберкулезными микобактериями (НТМ), являющимися возбудителями микобактериоза [1]. Оценить уровень заболеваемости микобактериозами в Российской Федерации сложно, так как отсутствует их официальная статистическая регистрация. В Санкт-Петербурге удельный вес НТМ среди выделенных микобактерий за период с 2006 по 2013 г. увеличился с 0,3 до 2%, а заболеваемость микобактериозом возросла в 18 раз (!) — с 0,3 до 0,73 на 100 000 населения [2].

Род микобактерий насчитывает более 150 видов. Потенциально патогенные нетуберкулезные микобактерии занимают промежуточное положение между вирулентными абсолютными патогенами (*M. tuberculosis complex*, *M. leprae*) и сапрофитами. Они являются убиквитарными (повсеместными), широко распространены в почве и воде, в том числе водопроводной, аквариумах, системах горячего водоснабжения и кондиционирования. Вызывают заболевания у птиц (*M. avium complex*, MAC), домашних и холоднокровных животных [3]. В частности, *M. marinum* sp.012931 вызвал серьезные повреждения на фермах аквакультур в Японии [4]. Тем не менее нетуберкулезные микобактерии вызывают у человека широкий спектр клинических заболеваний, имеющих общее название микобактериоз. Наиболее часто встречаются легочные заболевания с широким спектром возбудителей НТМ, лимфаденит у детей, различные поражения кожи [5], а также поражения других органов.

Микобактериоз (лат. *Mycobacteriosis*) — инфекционное заболевание животных и человека, возбудителями которого являются представители большой

группы НТМ — «других (нежели возбудители туберкулеза и лепры) микобактерий», согласно МКБ-10.

Предрасполагающими факторами развития микобактериоза являются, главным образом, нарушения иммунитета, к которым приводят лечение иммунодепрессантами, старческий возраст, сахарный диабет, хронические легочные заболевания (пневмокониозы, силикоз и др.), хирургические вмешательства, хронический стресс, а также многие другие заболевания и состояния [6, 7]. Однако в последние годы появились сообщения, что микобактериозу могут быть подвержены и иммунокомпетентные лица [8], что делает проблему еще более актуальной.

Прогрессирование патологии, вызываемой НТМ, в значительной мере обусловлено распространением ВИЧ-инфекции [9]. Более того, можно считать, что микобактериозы у ВИЧ-инфицированных пациентов — это индикаторы развития СПИД [7].

Условно-патогенные микобактерии — основные возбудители микобактериоза

Медленнорастущие микобактерии: *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. haemophilum*, *M. gastri*, *M. silvaticum*, *M. asiaticum*, *M. genavese*. Быстрорастущие микобактерии: *M. fortuitum-chelonae complex*, *M. smegmatis*, *M. cosmeticum*, *M. mucogenicum*, *M. wolinsky* [10].

В настоящее время основным возбудителем микобактериоза у человека является *M. avium complex* (MAC). В пределах вида *M. avium* выделяют несколько подвидов, которые ассоциированы с определенным кругом хозяев, экологическими и географическими характеристиками штаммов. Наибольшее клиническое значение имеют микроорганизмы *M. avium* subsp. *hominissuis*, вызывающие микобактериоз у людей

(в том числе ВИЧ-инфицированных) и свиней. *M. avium* subspp. *avium*, *silvaticum* и *paratuberculosis* поражают в основном птиц и/или диких и домашних животных [11].

С начала 1990-х гг. в связи с эпидемией СПИДа спектр видов и клинические формы микобактериоза изменились. В настоящее время микобактериоз у больных СПИДом вызывают преимущественно *M. avium hominissuis*, а *M. intracellulare* — значимо реже, при том что в эпоху до СПИДа частота выделения этих видов при легочной форме заболевания была сходной [12].

Среди быстрорастущих МБ наиболее часто вызывают легочные болезни *M. abscessus* [13, 14]. Редко отмечают случаи заболевания здоровых людей сапрофитными видами микобактерий, такими как *M. goodii* [15], *M. peregrinum* [16], и некоторыми другими, например *M. lentiflavum* [17].

Помимо МАС, наибольшее внимание привлекают заболевания, вызываемые *M. ulcerans* (возбудитель язвы Бурули), которые стоят на третьем месте среди всех микобактериальных инфекций [7], а также *M. abscessus* [8].

Вирулентность как степень патогенности является ключевым понятием для возбудителей инфекционных заболеваний. Изучение вирулентности НТМ является чрезвычайно сложной проблемой вследствие многочисленности возбудителей микобактериоза и достаточно слабой природной патогенности: случаев передачи микобактериоза от человека к человеку не зафиксировано. Следует подчеркнуть, что вирулентность возбудителя не существует сама по себе, а реализуется всегда только в системе хозяин-патоген, и потому ее уровень самым тесным образом зависит от чувствительности или резистентности макроорганизма к данной инфекции. Более того, в дефиниции A. Casadevall и L. Pirofski [18] указано, что вирулентность является отражением результатов взаимодействий хозяин-микроб в восприимчивом организме, а не стабильной или предсказуемой чертой микроорганизма. Как видно из вышеизложенного, это положение наиболее актуально для вирулентности НТМ.

Подробный разбор факторов и механизмов вирулентности каждого вида НТМ — возбудителя микобактериоза — тема для обширной монографии. Цель этого обзора: на примере отдельных основных видов потенциально патогенных НТМ показать, какие факторы вирулентности являются общими с микобактериями туберкулеза (МБТ) и в чем их отличие.

Методы определения вирулентности НТМ

Так же как в случае МБТ, нет единого универсального метода определения вирулентности НТМ.

Исследования проводятся на морских свинках и мышцах (*M. fortuitum*, *M. avium*) [11, 19], на рыбах и лягушках (*M. marinum*) [20, 21], на клеточной культуре мышиных макрофагов и человеческих макрофагов ТНР-1 (*M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*) [22, 23], а также на простейших (*Protozoa amoeba*, *Acanthamoeba castellanii*) [24], и даже такой экзотической модели, как личинки комаров (возбудитель язвы Бурули *M. ulcerans*) [25].

Вследствие слабой природной патогенности НТМ исследователи проводили изменение реактивности организма лабораторных животных для выявления скрытой вирулентности. С этой целью применяли гидрокортизон, коклюшную моновакцину, одновременное введение двуоксида кремния, циклофосфида и кортизона [6].

В СПб НИИФ разработан оригинальный метод определения вирулентности МБТ, основанный на чувствительности тканей ЦНС к возбудителю туберкулеза, способом внутричерепного заражения морских свинок микобактериальной взвесью. Критерием оценки степени вирулентности служил нейропаралитический комплекс — паралич задних конечностей [26]. Этот метод был применен и для изучения вирулентности МАС с установленным экспериментальным путем 10-кратным увеличением дозы инфекта по сравнению с определением вирулентности МБТ.

Определение вирулентности НТМ этим методом позволяет исследовать патогенные свойства *M. avium* без предварительного ослабления реактивности организма животных, не прибегать к вскрытию всех экспериментальных животных и получать количественную оценку вирулентности.

Исследовано 18 культур *M. avium*, выделенных от больных микобактериозом. В ходе эксперимента были проведены выборочное вскрытие и посев органов животных, зараженных культурой разной степени вирулентности. Для вскрытия взяты погибшие в период эксперимента морские свинки с развившимся параличом и животные, умерщвленные эфиром по окончании наблюдения. Установлено, что независимо от степени патологического процесса, развившегося в результате заражения, внутренние органы животных не имели специфических морфологических изменений. В то же время посев органов животных (легкие, селезенка и печень) дал рост культуры *M. avium* в материале из селезенки и печени. По-видимому, в организме происходило гематогенное обсеменение внутренних органов, которое не сопровождалось патологическим процессом в органах и тканях животных. Большинство исследованных культур (56,1%) имели низкую степень вирулентности, высокая степень вирулентности выявлена только у 21,1% культур [6].

Факторы и механизмы вирулентности НТМ

Механизмы вирулентности НТМ, как и МБТ, имеют общие черты для всех инфекционных патогенов. Это: адгезия — способность микроорганизма прикрепляться к клеткам организма-хозяина с помощью различных адгезинов (различных белков, тейхоевых кислот, липополисахаридов); инвазия — проникновение в клетки хозяина за счет продукции определенных ферментов (гиалуронидаза, нейраминидаза), а также факторов, подавляющих клеточную защиту; адаптация к условиям макроорганизма-хозяина за счет ряда механизмов, позволяющих «ускользнуть» от иммунологических факторов защиты, включая персистенцию, т. е. переход в дормантное состояние; агрессия — противостояние защитным (иммунным) факторам макроорганизма за счет продукции различных ферментов [27].

Принято считать, что у НТМ отсутствует корд-фактор, обуславливающий рост микроколоний МБТ в виде «жгутов» и «кос» (kord (англ.) — шнур) и играющий существенную роль в вирулентности МБТ. На этом даже основан дифференциально-диагностический признак различия микроколоний микобактерий. Однако на примере *M. marinum* при сканирующей электронной микроскопии ультраструктуры микобактерий также обнаружены микроскопические «шнуры» и показана сильная корреляция между микроскопическими шнурами, шероховатой морфологией колоний и повышенной выживаемостью НТМ внутри макрофагов [28].

В литературе приведены противоречивые сведения о связи вирулентности с морфологией колоний НТМ (прозрачные, гладкие либо грубые, шероховатые). Однако исследования последних лет свидетельствуют о большей вирулентности шероховатых (грубых) колоний НТМ. По данным T.R. Da Silva и соавт. [29], непрозрачные колонии *M. fortuitum* в 4–9 раз сильнее ингибировали производство оксида азота, индуцированного в макрофагах гамма-интерфероном, а также ограничивали слияние фагосомы с лизосомой. Имеются данные, что шероховатые *M. scrofulaceum* вызывают более выраженные воспалительные реакции и обладают большей вирулентностью, чем гладкие [30]. На это же указывают исследования с *M. abscessus*, выделенных от больных с хроническими поражениями легких [31].

Из других фенотипических видов изменчивости НТМ, которые могут ассоциироваться с вирулентностью, является принадлежность к определенному серовару. Так, для вирулентности *M. avium* наибольшее значение имеют серовары 4 и 8 [6, 7, 32, 33]. Показательно, что у *M. avium* сероваров 4 и 8 была наиболее

выражена гемолитическая активность, поскольку гемолизин является одним из факторов вирулентности НТМ, необходимой для инвазии в клетки макроорганизма-хозяина [32, 34].

Важнейшими факторами вирулентности как возбудителей туберкулеза и лепры, так и ряда потенциально патогенных микобактерий являются фенольные гликолипиды, в частности липоарабиноманнан (LAM), гликопептидолипиды (GPLs) и phthiocerol dimycoserolates (PDIMs) клеточной стенки микобактерий. Это относится главным образом к MAC [35, 33], а также *M. kansasii* [36], *M. marinum* [37, 38]. Установлено, что гликопептидолипиды *M. smegmatis* специфически ингибируют фагоцитоз в человеческих макрофагах [39]. Как показали исследования [40], штаммы *M. marinum*, в которых отсутствовали один или оба этих липида, были авирулентными. Кроме того, эти липиды играют существенную роль в образовании микобактериальных биопленок как факторов адаптации туберкулезных и оппортунистических микобактерий [35].

В отличие от МБТ, некоторые виды НТМ продуцируют экзотоксин — миколактон, который является основным фактором вирулентности *M. ulcerans*. Миколактон по химической структуре представляет собой поликетидное производное макролида. Токсин имеет сродство к жировым клеткам, обладает цитотоксическим эффектом, способствуя развитию некротических процессов, и иммуносупрессивным действием, так как в некротической фазе заболевания снижается чувствительность кожных проб [25, 41]. Плазмиды, ответственные за экспрессию миколактона, обнаружены и у других НТМ [42].

Следует подчеркнуть, что плазмиды (внехромосомные генетические элементы), в отличие от МБТ, у которых они не обнаружены, играют важную роль в вирулентности НТМ. Экспериментально доказано, что MAC, несущие плазмиды, обладали высокой каталазной активностью и вирулентностью для мышей, в то время как штаммы, свободные от плазмид, — низкой [43, 44]. На существенное значение плазмид в вирулентности НТМ указывает и тот факт, что наибольшая частота носительства плазмид была у клинических изолятов MAC — 31% против 1% среди изолятов из окружающей среды [45].

Выявлена уникальная плазида рМАН135 в *M. avium hominissuis*, которая в совокупности содержит гены, гомологичные генам МБТ, связанным с патогенностью, в частности с биосинтезом микобактина (микобактин — сидерофор, необходимый для захвата микобактериями железа, уровень которого играет существенную роль во внутриклеточном размножении микобактерий) и VII типом секреции протеинов, присутствующим только микобактериям [46].

НТМ, как и МБТ, обладают комплексом генов, детерминирующих различные факторы вирулентности. Один из основных генетических локусов вирулентности RD1 (Region of Differencel) играет ключевую роль в патогенности *M. tuberculosis*. Делеция этого локуса приводит к аттенуации *M. tuberculosis*, а внедрение его в геном BCG повышает вирулентность вакцинного штамма [47]. Микобактерии отличаются от других патогенов тем, что у них обнаружен дополнительный тип секреции продуктов жизнедеятельности клетки во внешнюю среду (VII тип), известный как ESX-система [48]. Особый интерес представляют секретируемые этой системой низкомолекулярные белковые факторы вирулентности, в частности ESAT-6, который считается главным белковым фактором вирулентности МБТ, и связанный с ним CFP-10 [27]. Гены, кодирующие систему секреции этих двух иммуногенных белков, находятся в локусе RD1. Эти белки обладают разнообразными свойствами: способны инактивировать макрофаги, предупреждать слияние фаго- и лизосомы — один из важных механизмов избегания внутриклеточного киллинга. Некоторые виды потенциально патогенных НТМ также имеют гены, кодирующие ESAT-6, SFP-10, — *M. kansasii*, *M. szulga* и *M. marinum* [49, 50]. Система секреции ESX-1, ответственная за секрецию белков ESAT-6 и CFP-10, играет важнейшую роль в вирулентности *M. marinum* [51, 52], но, в отличие от МБТ, гены, необходимые для секреции ESAT-6 системой секреции ESX-1, находятся за пределами локуса RD1 [53].

НТМ, как и МБТ, способны влиять на различные стороны сложных взаимоотношений с клетками макроорганизма, модифицируя различные механизмы иммунитета организма-хозяина. Так, ESX-5 система секреции *M. marinum* модулирует макрофагальный ответ, изменяя уровень TNF- α , IL-6, и существенно индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов [54, 55]. Клинические штаммы *M. kansasii* могут индуцировать гибель макрофагов макроорганизма [56].

Заключение

Исследование вирулентности потенциально патогенных НТМ имеет не только фундаментальное, но и практическое значение, поскольку может дать дополнительную информацию для анализа клинического течения микобактериоза и его прогноза, тем более что в настоящее время практически нет работ о клиническом значении вирулентности возбудителей микобактериоза.

Для проявления вирулентных свойств НТМ, как и МБТ, наибольшее значение имеют два феномена — адаптация возбудителя к условиям макроорганизма-хозяина и вызываемые микобактериями токсические и некротические повреждения (агрессия) на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях.

Основные отличия факторов вирулентности НТМ — это продукция экзотоксина (микولاктон) и наличие плазмид, ассоциированных с вирулентностью. Кроме того, определенную связь с вирулентностью НТМ имеет морфология колоний, в последние годы считается, что более вирулентными являются шероховатые (грубые) колонии. Для вирулентности основного возбудителя микобактериоза — МАС связь с вирулентностью имеет принадлежность к определенному серотипу; установлено, что более вирулентными являются серовары 4 и 8.

Отсутствие зафиксированных фактов передачи возбудителей микобактериоза от человека к человеку свидетельствует, что формирование вирулентного профиля условно-патогенных НТМ зависит главным образом от генетических/видовых особенностей бактерий и горизонтальной передачи генетического материала, от повышенной (в силу разных причин) чувствительности макроорганизма-хозяина к инфекции, в отличие от МБТ, вирулентность которых формируется, в том числе, в результате селекции штаммов, наиболее адаптированных к хозяину на организменном и популяционном уровнях.

Трудной задачей является лечение микобактериоза, поскольку НТМ обладают природной резистентностью ко многим антимикобактериальным средствам. В этом отношении новой парадигмой, как и для МБТ, является использование в качестве мишеней для создания новых лекарственных средств различных факторов вирулентности [57], таких как экзотоксин микولاктон [58, 59] секреторные системы Esx-1 и некоторые другие.

Проблема вирулентности потенциально патогенных НТМ имеет еще один немаловажный аспект, связанный с установленным обменом генетической информацией у бактерий, в том числе и межвидовым [60]. Межвидовое приобретение генов вирулентности известными микроорганизмами может привести к возникновению новых патогенов с непредсказуемыми свойствами. Из потенциально патогенных НТМ наиболее активно приобретают гены из разных источников *M. marinum* и *M. avium* [61], что требует мониторинга их вирулентности.

Список литературы

1. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. — 2015. — Vol. 36, N 1. — P. 13–34.
2. Оттен Т.Ф., Мясникова Е.Б., Матвеева Н.Г., Тарасова И.В., Гончаренко Н.А. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями и его взаимосвязь с окружающей средой: мат-лы III Международного экологического форума, СПб., 21–24 сентября 2014 г. // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Спец. выпуск. — С. 101–102.
3. Falkinham J.O. Epidemiology of Infection by Nontuberculous Mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. — 1996. — Vol. 9, N 2. — P. 177–215.
4. Kurokawa S., Kabayama J., Hwang S.D., Nho S.W., Hikima J., Jung T.S., Kondo H., Hirono I., Takeyama H., Mori T., Aoki T. Whole genome analyses of marine fish pathogenic isolate, *Mycobacterium* sp. 012931 // Mar. Biotechnol (NY). — 2014. — Vol. 16, N 5. — P. 572–579. doi: 10.1007/s10126-014-9576-x
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin Respir Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 34, N 1. — P. 103–109. doi: 10.1055/s-0033-1333569.
6. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. — СПб., 2005. — 218 с.
7. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. — М., 2008. — 254 с.
8. Orme I.M., Ordwa D.J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82, N 9. — P. 3516–3522. doi: 10.1128/IAI.01606-13. doi:10.1128/IAI.01606-13.
9. Оттен Т.Ф., Фоменкова Н.В., Леонова О.Н., Пантелеев А.М., Трофимова Н.Н., Малашенков Е.А. Нетуберкулезные микобактерии возбудители оппортунистических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией: мат-лы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12–13 апреля 2012 г. // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 1–2. — С. 420–421.
10. Оттен Т.Ф. Условно-патогенные микобактерии // Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Книга III. — Т. I. — М.: БИНОМ, 2013. — 752 с.
11. González-Pérez M., Mariño-Ramírez L., Parra-López C.A., Murcia M.I., Marquina B., Mata-Espinoza D., Rodríguez-Míguez Y., Baay-Guzman G.J., Huerta-Yepez S., Hernandez-Pando R. Virulence and immune response induced by *Mycobacterium avium* complex strains in a model of progressive pulmonary tuberculosis and subcutaneous infection in BALB/c mice // Infect. Immun. — 2013. — Vol. 81, N 11. — P. 4001–4012. doi: 10.1128/IAI.00150-13.
12. Falkinham J.O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease // Can. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 281–286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094944/pdf/JID14281.pdf>.
13. Ko Y., Kim W., Shin B.S., Yoo H., Eom J.S., Lee J.H., Jhun B.W., Kim S.Y., Choi G.E., Shin S.J., Koh W.J. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium chelonai*: A case report // Tuberc Respi. Dis. (Seoul). — 2013. — Vol. 74, N 4. — P. 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
14. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients // J. Infect. — 2009. — Vol. 59, N 5. — P. 324–331. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.08.016>.
15. Nakazawa A., Hagiwara E., Ikeda S., Oda T., Komatsu S., Ogura T. A case of pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection diagnosed by gastric juice culture and successfully treated with multidrug chemotherapy // Kekkaku. — 2012. — Vol. 87, N 11. — P. 727–731.
16. Sawahata M., Hagiwara E., Ogura T., Komatsu S., Sekine A., Tsuchiya N., Takahashi H. Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium peregrinum* in a young, healthy man // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 2010. — Vol. 48, N 11. — P. 866–870.
17. Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Redefining the Basic Concepts of Virulence and Pathogenicity // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 8. — P. 3703–3713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC96643/pdf/ii003703.pdf>.
18. Parti R.P., Shrivastava R., Srivastava S., Subramanian A.R., Roy R., Srivastava B.S., Srivastava R. A transposon insertion mutant of *Mycobacterium fortuitum* attenuated in virulence and persistence in a murine infection model that is complemented by Rv3291c of *Mycobacterium tuberculosis* // Microb. Pathog. — 2008. — Vol. 45, N 5–6. — P. 370–376. doi: 10.1016/j.micpath.2008.08.008.
19. Cosma C.L., Swaim L.E., Volkman H., Ramakrishnan L., Davis J.M. Zebrafish and frog models of *Mycobacterium marinum* infection // Curr. Protoc. Microbiol. — 2006. — Chapter 10, Unit 10B.2. doi: 10.1002/0471729256.mc10b02s3
20. Ostland V.E., Watral V., Whipps C.M., Austin F.W., St-Hilaire S., Westerman M.E., Kent M.L. Biochemical, molecular, and virulence characteristics of select *Mycobacterium marinum* isolates in hybrid striped bass *Morone chrysops* x *M. saxatilis* and zebrafish *Danio rerio* // Dis Aquat Organ. — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 107–118. doi: 10.3354/dao01891.
21. Helguera-Repetto A.C., Chacon-Salinas R., Cerna-Cortes J.F., Rivera-Gutierrez S., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Garcia I., Gonzalez-y-Merchand J.A. Differential macrophage response to slow- and fast-growing pathogenic mycobacteria // Biomed. Res. Int. — 2014. — 2014:916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Bohsali A., Abdalla H., Velmurugan K., Briken V. The non-pathogenic mycobacteria *M. smegmatis* and *M. fortuitum* induce rapid host cell apoptosis via a caspase-3 and TNF dependent pathway // Biol. Chem. — 2003. — Vol. 19, N 5. — P. 1291–1300.
23. Kennedy G.M., Morisaki J.H., Champion P.A. Conserved mechanisms of *Mycobacterium marinum* pathogenesis within the environmental amoeba *Acanthamoeba castellanii* // Appl. Environ. Microbiol. — 2012. — Vol. 78, N 6. — P. 2049–2052. doi: 10.1128/AEM.06965-11.
24. Tobias N.J., Seemann T., Pidot S.J., Porter J.L., Marsollier L., Marion E., Letournel F., Zakir T., Azuolas J., Wallace J.R., Hong H., Davies J.K., Howden B.P., Johnson P.D. Mycolactone gene expression is controlled by strong SigA-like promoters with utility in studies of *Mycobacterium ulcerans* and buruli ulcer // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2009. — Vol. 3, N 11. — e553. doi: 10.1371/journal.pntd.0000553.
25. Гращенкова О.В., Зыков М.П. Способ определения вирулентности микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. — 1985. — № 8. — С. 3–9.
26. Прозоров А.А., Даниленко В.Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции // Успехи современной биологии. — 2011. — Т. 131, № 3. — С. 227–243.
27. Julián E., Roldán M., Sánchez-Chardi A., Astola O., Agustí G., Luquin M. Microscopic Cords, a Virulence-Related Charac-

- teristic of *Mycobacterium tuberculosis*, Are Also Present in Nonpathogenic *Mycobacteria* // *J. Bacteriol.* — 2010. — Vol. 192, N 7. — P. 1751–1760. doi: 10.1128/JB.01485-09.
28. *Da Silva T.R., De Freitas J.R., Silva Q.C., Figueira C.P., Roxo E., Leão S.C., De Freitas L.A., Veras P.S.* Virulent *Mycobacterium fortuitum* restricts NO production by a gamma interferon-activated J774 cell line and phagosome-lysosome fusion // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, N 10. — P. 5628–5634. doi: 10.1128/IAI.70.10.5628-5634.2002.
29. *Kim K.H., Kim T.S., Lee J.G., Park J.K., Yang M., Kim J.M., Jo E.K., Yuk J.M.* Characterization of Proinflammatory Responses and Innate Signaling Activation in Macrophages Infected with *Mycobacterium scrofulaceum* // *Immune Netw.* — 2014. — Vol. 14, N 6. — P. 307–320. doi: 10.4110/in.2014.14.6.307.
30. *Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M.* Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
31. *Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M.* Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
32. *Guirado E., Arcos J., Knaup R., Reeder R., Betz B., Cotton C., Patel T., Pfaller S., Torrelles J.B., Schlesinger L.S.* Characterization of clinical and environmental *Mycobacterium avium* spp. isolates and their interaction with human macrophages // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 9. — e45411. doi: 10.1371/journal.pone.0045411.
33. *Hanada K.* Hemolytic activity of *Mycobacterium kansasii* // *Kekkaku.* — 1990. — Vol. 65, N 7. — P. 489–492.
34. *Schorey J.S., Sweet L.* The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis // *Glycobiology.* — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 832–841. doi: 10.1093/glycob/cwn076.
35. *Guérardel Y., Maes E., Briken V., Chirat F., Leroy Y., Loch C., Strecker G., Kremer L.* Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 38. — P. 36637–36651. doi: 10.1074/jbc.M305427200.
36. *Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Vergnolle O., Fatima I., Singh S.M., Soll C.E., Quadri L.E.* Inactivation of *tesA* reduces cell wall lipid production and increases drug susceptibility in mycobacteria // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, N 28. — P. 24616–24625. doi: 10.1074/jbc.M111.247601.
37. *Vergnolle O., Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Mohandas P., Chan C., Zeng J., Kopylov M., Angelo N.G., Warren J.D., Soll C.E., Quadri L.E.* Biosynthesis of cell envelope-associated phenolic glycolipids in *Mycobacterium marinum* // *J. Bacteriol.* — 2015. — Vol. 197, N 6. — P. 1040–1050. doi: 10.1128/JB.02546-14.
38. *Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C.* Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
39. *Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C.* Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
40. *Deshayes C., Angala S.K., Marion E., Brandli I., Babonneau J., Preisser L., Eyangoh S., Delneste Y., Legras P., De Chastellier C., Stinear T.P., Jackson M., Marsollier L.* Regulation of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* toxin, depends on nutrient source // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2013. — Vol. 14, N 7(11). — e2502. doi: 10.1371/journal.pntd.0002502.
41. *Käser M., Hauser J., Small P., Pluschke G.* Large sequence polymorphisms unveil the phylogenetic relationship of environmental and pathogenic mycobacteria related to *Mycobacterium ulcerans* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2009. — Vol. 75, N 17. — P. 5667–5675. doi: 10.1128/AEM.00446-09
42. *Pethel M.L., Falkinham J.O.* Plasmid influenced changes in *Mycobacterium avium* catalase activity // *Infect. and Immun.* — 1989. — Vol. 57, N 6. — P. 1714–1718.
43. *Gangadharam P.R.1, Perumal V.K., Crawford J.T., Bates J.H.* Association of plasmids and virulence of *Mycobacterium avium* complex // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 137, N 1. — P. 212–214.
44. *Jensen A.G., Bennedsen J., Rosdahl V.N.* Plasmid profiles of *M. avium-intracellulare* isolated from patients with AIDS or cervical lymphadenitis and from environmental samples // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 1. — P. 645–649.
45. *Uchiya K., Takahashi H., Nakagawa T., Yagi T., Moriyama M., Inagaki T., Ichikawa K., Nikai T., Ogawa K.* Characterization of a novel plasmid, pMAH135, from *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 2. — e0117797. doi: 10.1371/journal.pone.0117797.
46. *Lewis K.N., Liao R., Guinn K.M., Hickey M.J., Smith S., Behr M.A., Sherman D.R.* Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacilli Calmette-Guérin attenuation // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 187. — P. 117–123. doi: 10.1086/345862.
47. *DiGiuseppe Champion P.A., Cox J.S.* Protein secretion systems in mycobacteria // *Cell. Microbiol.* — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 1376–1384.
48. *Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R., Boeree M., van Soolingen D.* Region of difference 1 in nontuberculous *Mycobacterium* species adds a phylogenetic and taxonomical character // *J. Bacteriol.* — 2009. — Vol. 191, N 18. — P. 5865–5867. doi: 10.1128/JB.00683-09.
49. *Carlsson F., Joshi S.A., Rangell L., Brown E.J.* Polar localization of virulence-related Esx-1 secretion in mycobacteria // *PLoS Pathog.* — 2009. — Vol. 5, N 1. — e1000285. doi: 10.1371/journal.ppat.1000285.
50. *Mba Medie F., Champion M.M., Williams E.A., Champion P.A.* Homeostasis of N- α -terminal acetylation of EsxA correlates with virulence in *Mycobacterium marinum* // *Infect. Immun.* — 2014. — Vol. 82, N 11. — P. 4572–4586. doi: 10.1128/IAI.02153-14.
51. *Joshi S.A.1, Ball D.A., Sun M.G., Carlsson F., Watkins B.Y., Aggarwal N., McCracken J.M., Huynh K.K., Brown E.J.* EccA1, a component of the *Mycobacterium marinum* ESX-1 protein virulence factor secretion pathway, regulates mycolic acid lipid synthesis // *Chem Biol.* — 2012. — Vol. 23, N 3. — P. 372–380.

52. Kennedy G.M., Hooley G.C., Champion M.M., Mba Medie F., Champion P.A. A novel ESX-1 locus reveals that surface-associated ESX-1 substrates mediate virulence in *Mycobacterium marinum* // J. Bacteriol. — 2014. — Vol. 196, N 10. — P. 1877–1888. doi: 10.1128/JB.01502.
53. Abdallah A.M., Savage N.D., van Zon M., Wilson L., Vandembroucke-Grauls C.M., van der Wel N.N., Ottenhoff T.H., Bitter W. The ESX-5 secretion system of *Mycobacterium marinum* modulates the macrophage response // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 10. — P. 7166–7175. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7166.
54. Abdallah A.M., Bestebroer J., Savage N.D., de Punder K., van Zon M., Wilson L., Korbee C.J., van der Sar A.M., Ottenhoff T.H., van der Wel N.N., Bitter W., Peters P.J. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation // J Immunol. — 2011. — Vol. 187, N 9. — P. 4744–4753.
55. Sohn H., Kim K.W., Kang H.B., Won C.J., Kim W.S., Lee B., Kwon O.J., Koh W.J., Shin S.J., Kim H.J. Induction of macrophage death by clinical strains of *Mycobacterium kansasii* // Microb. Pathog. — 2010. — Vol. 48, N 5. — P. 160–167. doi: 10.1016/j.micpath.2010.02.005.
56. Rahman S.A., Singh Y., Kohli S., Ahmad J., Ehtesham N.Z., Tyagi A.K., Hasnain S.E. Comparative analyses of nonpathogenic, opportunistic, and totally pathogenic mycobacteria reveal genomic and biochemical variabilities and highlight the survival attributes of *Mycobacterium tuberculosis* // MBio. — 2014. — Vol. 4, N 5(6). — e02020. doi: 10.1128/mBio.02020-14.
57. Scherr N., Gersbach P., Dangy J.P., Bomio C., Li J., Altmann K.H., Pluschke G. Structure-activity relationship studies on the macrolide exotoxin mycolactone of *Mycobacterium ulcerans* // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2013. — Vol. 7(3). — e2143. doi: 10.1371/journal.pntd.0002143.
58. Porter J.L., Tobias N.J., Pidot S.J., Falgner S., Tuck K.L., Vettiger A., Hong H., Leadlay P.F., Stinear T.P. The cell wall-associated mycolactone polyketide synthases are necessary but not sufficient for mycolactone biosynthesis // PLoS One. — 2013. — Vol. 23, N 8(7). — e70520. doi: 10.1371/journal.pone.0070520. Print 2013.
59. Гинцбург А.Л., Ильина Т.О., Романова Ю.М. «QUORUME SENSING», или социальное поведение бактерий // Журн. микробиол. — 2003. — № 5. — С. 86–93.
60. Reva O., Korotetskiy I., Ilin A. Role of the horizontal gene exchange in evolution of pathogenic *Mycobacteria* // MC Evol. Biol. — 2015. — Vol. 15, Suppl. 1. — S. 2. doi: 10.1186/1471-2148-15-S1-S2.
4. Kurokawa S., Kabayama J., Hwang S.D., Nho S.W., Hikima J., Jung T.S., Kondo H., Hirano I., Takeyama H., Mori T., Aoki T. Whole genome analyses of marine fish pathogenic isolate, *Mycobacterium* sp. 012931 // Mar. Biotechnol (NY). — 2014. — Vol. 16, N 5. — P. 572–579. doi: 10.1007/s10126-014-9576-x.
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 34, N 1. — P. 103–109. doi: 10.1055/s-0033-1333569.
6. Otten T.F., Vasilev A.V. Mikobakterioz. — Spb., 2005. — 218 s.
7. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Netuberkuleznye mikobakterii. — M., 2008. — 254 s. (rus)
8. Orme I.M., Ordwa D.J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82, N 9. — P. 3516–3522. doi: 10.1128/IAI.01606-13. doi:10.1128/IAI.01606-13.
9. Otten T.F., Fomenkova N.V., Leonova O.N., Pantelev A.M., Trofimova N.N., Malashenkov E.A. Netuberkuleznye mikobakterii vzbuditeli oportunisticheskix zabolevanij u bolnyx s vich infekcij: mat-ly X Sezda vnpoepp, Moskva, 12–13 aprelya 2012 // Infekciya i immunitet. — 2012. — T. 2, N 1–2. — S. 420–421. (rus)
10. Otten T.F. Uslovno-patogennye mikobakterii // Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. oportunisticheskie infekcii: vzbuditeli i etiologicheskaya diagnostika. Kniga III. — T. I. — M.: Binom, 2013. — 752 s. (rus)
11. González-Pérez M., Mariño-Ramírez L., Parra-López C.A., Murcia M.I., Marquina B., Mata-Espinoza D., Rodríguez-Míguez Y., Baay-Guzman G.J., Huerta-Yepez S., Hernandez-Pando R. Virulence and immune response induced by *Mycobacterium avium* complex strains in a model of progressive pulmonary tuberculosis and subcutaneous infection in BALB/c mice // Infect. Immun. — 2013. — Vol. 81, N 11. — P. 4001–4012. doi: 10.1128/IAI.00150-13.
12. Falkinham J.O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease // Can. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 281–286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094944/pdf/JID14281.pdf>.
13. Ko Y., Kim W., Shin B.S., Yoo H., Eom J.S., Lee J.H., Jhun B.W., Kim S.Y., Choi G.E., Shin S.J., Koh W.J. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium chelonae*: A case report // Tubercu Respir. Dis. (Seoul). — 2013. — Vol. 74, N 4. — P. 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
14. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae*-abscessus group isolation in 95 patients // J. Infect. — 2009. — Vol. 59, N 5. — P. 324–331. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.08.016>.
15. Nakazawa A., Hagiwara E., Ikeda S., Oda T., Komatsu S., Ogura T. A case of pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection diagnosed by gastric juice culture and successfully treated with multidrug chemotherapy // Kekkaku. — 2012. — Vol. 87, N 11. — P. 727–731.
16. Sawahata M., Hagiwara E., Ogura T., Komatsu S., Sekine A., Tsuchiya N., Takahashi H. Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium peregrinum* in a young, healthy man // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 2010. — Vol. 48, N 11. — P. 866–870.
17. Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Redefining the Basic Concepts of Virulence and Pathogenicity // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 8. — P. 3703–3713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC96643/pdf/ii003703.pdf>.

Bibliography

1. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. — 2015. — Vol. 36, N 1. — P. 13–34.
2. Otten T.F., Myasnikova E.B., Matveeva N.G., Tarasova I.V., Goncharenko N.A. Mikobakterioz, vyzvannyj netuberkuleznyimi mikobakteriyami i ego vzaimosvyaz s okruzhayushhej sredoj: mat-ly III Mezhdunarodnogo ekologicheskogo foruma, Spb, 21–24 sentyabrya 2014 g.) // Infekciya i immunitet. — 2014. — Spec. vypusk. — S. 101–102. (rus)
3. Falkinham J.O. Epidemiology of Infection by Nontuberculous *Mycobacteria* // Clin. Microbial. Rev. — 1996. — Vol. 9, N 2. — P. 177–215.

18. Parti R.P., Shrivastava R., Srivastava S., Subramanian A.R., Roy R., Srivastava B.S., Srivastava R. A transposon insertion mutant of *Mycobacterium fortuitum* attenuated in virulence and persistence in a murine infection model that is complemented by Rv3291c of *Mycobacterium tuberculosis* // *Microb. Pathog.* — 2008. — Vol. 45, N 5–6. — P. 370–376. doi: 10.1016/j.micpath.2008.08.008.
19. Cosma C.L., Swaim L.E., Volkman H., Ramakrishnan L., Davis J.M. Zebrafish and frog models of *Mycobacterium marinum* infection // *Curr. Protoc. Microbiol.* — 2006. — Chapter 10, Unit 10B.2. doi: 10.1002/0471729256.mc10b02s3.
20. Ostland V.E., Watral V., Whipps C.M., Austin F.W., St-Hilaire S., Westerman M.E., Kent M.L. Biochemical, molecular, and virulence characteristics of select *Mycobacterium marinum* isolates in hybrid striped bass *Morone chrysops* x *M. saxatilis* and zebrafish *Danio rerio* // *Dis Aquat Organ.* — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 107–118. doi: 10.3354/dao01891.
21. Helguera-Repetto A.C., Chacon-Salinas R., Cerna-Cortes J.F., Rivera-Gutierrez S., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Garcia I., Gonzalez-y-Merchand J.A. Differential macrophage response to slow- and fast-growing pathogenic mycobacteria // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — 2014:916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Bohsali A., Abdalla H., Velmurugan K., Briken V. The non-pathogenic mycobacteria *M. smegmatis* and *M. fortuitum* induce rapid host cell apoptosis via a caspase-3 and TNF dependent pathway // *Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 19, N 5. — P. 1291–1300.
23. Kennedy G.M., Morisaki J.H., Champion P.A. Conserved mechanisms of *Mycobacterium marinum* pathogenesis within the environmental amoeba *Acanthamoeba castellanii* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2012. — Vol. 78, N 6. — P. 2049–2052. doi: 10.1128/AEM.06965-11.
24. Tobias N.J., Seemann T., Pidot S.J., Porter J.L., Marsollier L., Marion E., Letournel F., Zakir T., Azuolas J., Wallace J.R., Hong H., Davies J.K., Howden B.P., Johnson P.D. Mycolactone gene expression is controlled by strong SigA-like promoters with utility in studies of *Mycobacterium ulcerans* and buruli ulcer // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2009. — Vol. 3, N 11. — e553. doi: 10.1371/journal.pntd.0000553.
25. Grashhenkova O.V., Zykov M.P. Sposob opredeleniya virulentnosti mikobakterij tuberkuleza // *Probl. tub.* — 1985. — N 8. — S. 3–9. (rus)
26. Prozorov A.A., Danilenko V.N. Mikobakterii tuberkuleznogo kompleksa: genomika, molekulyarnaya epidemiologiya, puti evolyucii // *Uspexi sovremennoj biologii.* — 2011. — T. 131, N 3. — S. 227–243. (rus)
27. Julián E., Roldán M., Sánchez-Chardi A., Astola O., Agustí G., Luquin M. Microscopic Cords, a Virulence-Related Characteristic of *Mycobacterium tuberculosis*, Are Also Present in Nonpathogenic *Mycobacteria* // *J. Bacteriol.* — 2010. — Vol. 192, N 7. — P. 1751–1760. doi: 10.1128/JB.01485-09.
28. Da Silva T.R., De Freitas J.R., Silva Q.C., Figueira C.P., Roxo E., Leão S.C., De Freitas L.A., Veras P.S. Virulent *Mycobacterium fortuitum* restricts NO production by a gamma interferon-activated J774 cell line and phagosome-lysosome fusion // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, N 10. — P. 5628–5634. doi: 10.1128/IAI.70.10.5628-5634.2002.
29. Kim K.H., Kim T.S., Lee J.G., Park J.K., Yang M., Kim J.M., Jo E.K., Yuk J.M. Characterization of Proinflammatory Responses and Innate Signaling Activation in Macrophages Infected with *Mycobacterium scrofulaceum* // *Immune Netw.* — 2014. — Vol. 14, N 6. — P. 307–320. doi: 10.4110/in.2014.14.6.307.
30. Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M. Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
31. Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M. Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
32. Guirado E., Arcos J., Knaup R., Reeder R., Betz B., Cotton C., Patel T., Pfaller S., Torrelles J.B., Schlesinger L.S. Characterization of clinical and environmental *Mycobacterium avium* spp. isolates and their interaction with human macrophages // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 9. — e45411. doi: 10.1371/journal.pone.0045411.
33. Hanada K. [Hemolytic activity of *Mycobacterium kansasii*] // *Kekkaku.* — 1990. — Vol. 65, N 7. — P. 489–492.
34. Schorey J.S., Sweet L. The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis // *Glycobiology.* — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 832–841. doi: 10.1093/glycob/cwn076.
35. Guérardel Y., Maes E., Briken V., Chirat F., Leroy Y., Loch C., Strecker G., Kremer L. Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 38. — P. 36637–36651. doi: 10.1074/jbc.M305427200.
36. Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Vergnolle O., Fatima I., Singh S.M., Soll C.E., Quadri L.E. Inactivation of *tesA* reduces cell wall lipid production and increases drug susceptibility in mycobacteria // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, N 28. — P. 24616–24625. doi: 10.1074/jbc.M111.247601.
37. Vergnolle O., Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Mohandas P., Chan C., Zeng J., Kopylov M., Angelo N.G., Warren J.D., Soll C.E., Quadri L.E. Biosynthesis of cell envelope-associated phenolic glycolipids in *Mycobacterium marinum* // *J. Bacteriol.* — 2015. — Vol. 197, N 6. — P. 1040–1050. doi: 10.1128/JB.02546-14.
38. Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C. Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
39. Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C. Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
40. Deshayes C., Angala S.K., Marion E., Brandli I., Babonneau J., Preisser L., Eyangoh S., Delneste Y., Legras P., De Chastellier C., Stinear T.P., Jackson M., Marsollier L. Regulation of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* toxin, depends on nutrient source // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2013. — Vol. 14, N 7(11). — e2502. doi: 10.1371/journal.pntd.0002502.
41. Käser M., Hauser J., Small P., Pluschke G. Large sequence polymorphisms unveil the phylogenetic relationship of environ-

- mental and pathogenic mycobacteria related to *Mycobacterium ulcerans* // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, N 17. — P. 5667–5675. doi: 10.1128/AEM.00446-09.
42. Pethel M.L., Falkinham J.O. Plasmid influenced changes in *Mycobacterium avium* catalase activity // Infect. and Immun. — 1989. — Vol. 57, N 6. — P. 1714–1718.
43. Gangadharam P.R.1, Perumal V.K., Crawford J.T., Bates J.H. Association of plasmids and virulence of *Mycobacterium avium* complex // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol. 137, N 1. — P. 212–214.
44. Jensen A.G., Bennedsen J., Rosdahl V.N. Plasmid profiles of *M.avium-intracellulare* isolated from patients with AIDS or cervical lymphadenitis and from environmental samples // Scand. J. Infect Dis. — 1989. — Vol. 1. — P. 645–649.
45. Uchiya K., Takahashi H., Nakagawa T., Yagi T., Moriyama M., Inagaki T., Ichikawa K., Nikai T., Ogawa K. Characterization of a novel plasmid, pMAH135, from *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, N 2. — e0117797. doi: 10.1371/journal.pone.0117797.
46. Lewis K.N., Liao R., Guinn K.M., Hickey M.J., Smith S., Behr M.A., Sherman D.R. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacilli Calmette-Guérin attenuation // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 187. — P. 117–123. doi: 10.1086/345862.
47. DiGiuseppe Champion P.A., Cox J.S. Protein secretion systems in mycobacteria // Cell. Microbiol. — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 1376–1384.
48. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R., Boeree M., van Soolingen D. Region of difference 1 in nontuberculous *Mycobacterium* species adds a phylogenetic and taxonomical character // J. Bacteriol. — 2009. — Vol. 191, N 18. — P. 5865–5867. doi: 10.1128/JB.00683-09.
49. Carlsson F., Joshi S.A., Rangell L., Brown E.J. Polar localization of virulence-related Esx-1 secretion in mycobacteria // PLoS Pathog. — 2009. — Vol. 5, N 1. — e1000285. doi: 10.1371/journal.ppat.1000285.
50. Mba Medie F., Champion M.M., Williams E.A., Champion P.A. Homeostasis of N- α -terminal acetylation of EsxA correlates with virulence in *Mycobacterium marinum* // Infect Immun. — 2014. — Vol. 82, N 11. — P. 4572–4586. doi: 10.1128/IAI.02153-14.
51. Joshi S.A.1, Ball D.A., Sun M.G., Carlsson F., Watkins B.Y., Aggarwal N., McCracken J.M., Huynh K.K., Brown E.J. EccA1, a component of the *Mycobacterium marinum* ESX-1 protein virulence factor secretion pathway, regulates mycolic acid lipid synthesis // Chem Biol. — 2012. — Vol. 23, N 3. — P. 372–380.
52. Kennedy G.M., Hooley G.C., Champion M.M., Mba Medie F., Champion P.A. A novel ESX-1 locus reveals that surface-associated ESX-1 substrates mediate virulence in *Mycobacterium marinum* // J. Bacteriol. — 2014. — Vol. 196, N 10. — P. 1877–1888. doi: 10.1128/JB.01502.
53. Abdallah A.M., Savage N.D., van Zon M., Wilson L., Vandembroucke-Grauls C.M., van der Wel N.N., Ottenhoff T.H., Bitter W. The ESX-5 secretion system of *Mycobacterium marinum* modulates the macrophage response // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 10. — P. 7166–7175. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7166.
54. Abdallah A.M., Bestebroer J., Savage N.D., de Punder K., van Zon M., Wilson L., Korbee C.J., van der Sar A.M., Ottenhoff T.H., van der Wel N.N., Bitter W., Peters P.J. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation // J Immunol. — 2011. — Vol. 187, N 9. — P. 4744–4753.
55. Sohn H., Kim K.W., Kang H.B., Won C.J., Kim W.S., Lee B., Kwon O.J., Koh W.J., Shin S.J., Kim H.J. Induction of macrophage death by clinical strains of *Mycobacterium kansasii* // Microb. Pathog. — 2010. — Vol. 48, N 5. — P. 160–167. doi: 10.1016/j.micpath.2010.02.005.
56. Rahman S.A., Singh Y., Kohli S., Ahmad J., Ehtesham N.Z., Tyagi A.K., Hasnain S.E. Comparative analyses of nonpathogenic, opportunistic, and totally pathogenic mycobacteria reveal genomic and biochemical variabilities and highlight the survival attributes of *Mycobacterium tuberculosis* // MBio. — 2014. — Vol. 4, N 5(6). — e02020. doi: 10.1128/mBio.02020-14.
57. Scherr N., Gersbach P., Dangy J.P., Bomio C., Li J., Altmann K.H., Pluschke G. Structure-activity relationship studies on the macrolide exotoxin mycolactone of *Mycobacterium ulcerans* // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2013. — Vol. 7(3). — e2143. doi: 10.1371/journal.pntd.0002143.
58. Porter J.L., Tobias N.J., Pidot S.J., Falgner S., Tuck K.L., Vettiger A., Hong H., Leadlay P.F., Stinear T.P. The cell wall-associated mycolactone polyketide synthases are necessary but not sufficient for mycolactone biosynthesis // PLoS One. — 2013. — Vol. 23, N 8(7). — e70520. doi: 10.1371/journal.pone.0070520. Print 2013.
59. Gincburg A.L., Ilin A., Romanova Yu.M. «QUORUME SENSING», ili socialnoe povedenie bakterij // Zhurn. mikrobiol. — 2003. — N 5. — S. 86–93.
60. Reva O., Korotetskiy I., Ilin A. Role of the horizontal gene exchange in evolution of pathogenic *Mycobacteria* // MC Evol. Biol. — 2015. — Vol. 15, Suppl. 1. — S. 2. doi: 10.1186/1471-2148-15-S1-S2.

Поступила в редакцию 23.11.2015 г.

УДК 614.4

Проект Методических рекомендаций «Противоэпидемический режим в противотуберкулезных медицинских организациях»

**Е.Б. Мясникова^{1,2}, Н.Р. Васильева^{1,2}, Н.В. Кечаева¹, Н.А. Скрынник⁴,
З.П. Калинина², Е.Н. Колосовская³, Л.И. Арчакова¹**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург;

⁴ Городской противотуберкулезный диспансер № 12, Санкт-Петербург

The draft guidelines «Anti-epidemic regime of TB medical institutions»

**E.B. Myasnikova^{1,2}, N.R. Vasil'eva^{1,2}, N.V. Kechaeva¹, N.A. Skrynnik⁴,
Z.P. Kalinina², E.N. Kolosovskaya³, L.I. Archakova¹**

¹ St.-Petersburg Research Institute for Phthiisopulmonology of the Russian Ministry of Health;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg;

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg;

⁴ City TB Dispensary № 12, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2015 г.

Цель и назначение рекомендаций

Рекомендации подготовлены с целью систематизации требований к противотуберкулезным медицинским организациям в части обеспечения санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима.

Наряду с основными положениями, изложенными в современных федеральных нормативно-правовых документах, рекомендации содержат дополнительные предложения, основанные на практическом опыте эпидемиологов, фтизиатров различных медицинских организаций Санкт-Петербурга.

Методические рекомендации предназначены специалистам всех профилей и специальностей, ответственным за организацию программ по профилактике внутрибольничных инфекций в противо-

туберкулезных учреждениях: главным врачам и их заместителям, эпидемиологам, дезинфектологам, заведующим отделениями, главным и старшим медицинским сестрам, а также инженерно-техническому персоналу лечебно-профилактических медицинских организаций.

Ключевые слова: инфекционный контроль, профилактика туберкулеза, нозокомиальная инфекция, санитарно-эпидемиологические правила

The aim and purpose of the guidelines

Guidelines prepared for the purpose of systematization requirements anti-tuberculosis healthcare organizations in terms of sanitary hygienic and anti-epidemic regime.

Along with the basic provisions, that are set out in the current federal legal documents, guidelines contain additional suggestions, based on the practical experience of epidemiologists, TB specialists of various medical organizations in St. Petersburg.

Guideline is intended for specialists of all profiles and professions, who are responsible for the programs of the prevention intra-hospital infections of in TB facilities ar-

rangements: the main doctors and their assistants, epidemiologists, disinfectologists, heads of departments, chief and senior nurses, and for engineering technical staff of health care organizations.

Keywords: infection control, TB prevention, nosocomial infection, sanitary-epidemiological rules

Список сокращений

БЦЖ, БЦЖ-М	— вакцина Кальмета и Герена (живая противотуберкулезная вакцина)
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ИСМП	— инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ЛЧ	— лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза к антимикробным препаратам
МБТ	— микробактерии туберкулеза
МИБП	— медицинские иммунобиологические препараты
МЛУ	— множественная лекарственная устойчивость
ЛПМО	— лечебно-профилактические медицинские организации
ОЛС	— общая лечебная сеть
ПМО	— противотуберкулезные медицинские организации
СП	— санитарные правила
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	— туберкулез (туберкулезный)
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ЦСО	— центральное стерилизационное отделение
ШЛУ	— широкая лекарственная устойчивость

Основные термины и определения

Бактериовыделитель — больной туберкулезом, у которого в выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостях организма и/или патологическом материале обнаружены МБТ. Из больных внелегочными формами туберкулеза к бактериовыделителям причисляют лиц, у которых МБТ обнаруживают в отделяемом свищей, моче, менструальной крови или выделениях других органов.

Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции — любые инфекционные заболевания (состояния), возникшие в стационаре (и не имевшиеся до поступления в стационар даже в инкубационном пери-

оде) и проявившиеся в условиях стационара или после выписки пациента в течение периода инкубации.

Заносы инфекции — инфекционные заболевания, возникшие до поступления в стационар и проявившиеся или выявленные при поступлении (после поступления) в стационар.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи — любое клинически выраженное инфекционное (паразитарное) заболевание, развившееся у пациента в результате оказания медицинской помощи в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, а также у персонала лечебно-профилактического учреждения в силу осуществления профессиональной деятельности.

Инфекционный контроль — система постоянного эпидемиологического наблюдения внутри лечебно-профилактического учреждения с анализом результатов, на основании которых организуются эффективные целенаправленные профилактические и противоэпидемические мероприятия.

Лекарственная устойчивость — нечувствительность МБТ к антимикробным лекарственным препаратам.

Множественная лекарственная устойчивость — устойчивость МБТ к действию изониазида и рифампицина одновременно, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам.

Монорезистентность — устойчивость МБТ к одному из противотуберкулезных препаратов.

Обострение (прогрессирование) — появление новых признаков активного туберкулезного процесса после периода улучшения или усиление признаков болезни при наблюдении в I и II группах до клинического излечения.

Перекрестная внутрибольничная (нозокомиальная) туберкулезная инфекция — повторное заражение пациента новым штаммом *M. tuberculosis* в госпитальных условиях, протекающее в клинически выраженной форме или без признаков активизации туберкулезной инфекции.

Полirezистентность — устойчивость МБТ к любым двум и более противотуберкулезным препара-

там без одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

Прекращение бактериовыделения (абациллирование) — исчезновение МБТ из биологических жидкостей и патологического отделяемого из органов больного, выделяемых во внешнюю среду. Необходимо подтверждение двумя последовательными микроскопическими и культуральными (посев) исследованиями с промежутками 2–3 мес после первого отрицательного результата исследования.

Профессиональное заболевание туберкулезом — случай заболевания туберкулезом работника лечебно-профилактической медицинской организации любого профиля, возникший в связи с его профессиональной деятельностью.

Рецидив туберкулеза — появление новых признаков активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и излеченных от него, наблюдающихся в III группе или снятых с учета в связи с выздоровлением.

Широкая лекарственная устойчивость — устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину, а также хотя бы к одному из инъекционных препаратов второго ряда (канамицин, амикацин, капромицин) и препарату из группы фторхинолонов.

Введение

Туберкулез остается актуальной проблемой современного здравоохранения. В условиях роста популяции лиц, инфицированных ВИЧ, на фоне широкой циркуляции штаммов МБТ, обладающих МЛУ, вопросы обеспечения безопасных условий пребывания в противотуберкулезных учреждениях приобретают первостепенное значение. В этой связи систему противоэпидемических и профилактических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях следует рассматривать не только с позиций интересов конкретной противотуберкулезной медицинской организации, но и как один из ключевых элементов, способствующих стабилизации эпидемической ситуации в целом.

Нормативно-правовая база, регламентирующая организацию деятельности противотуберкулезных медицинских организаций, в течение ряда последних лет претерпела существенные изменения. Постановлением от 22 октября 2013 г. № 60 Главного государственного санитарного врача утверждены новые санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза». Приказом Минздрава Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н утвержден Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом.

Вместе с тем вопросы профилактики туберкулеза как внутрибольничной инфекции и среди персонала, и среди пациентов требуют дополнительного разъяснения.

Эпидемический процесс туберкулезной инфекции, протекающий в госпитальных условиях, имеет ряд отличительных особенностей. Внутрибольничная передача туберкулеза происходит в замкнутом пространстве, на относительно небольшой территории больничных корпусов, где сконцентрирована значительная часть источников инфекции и потенциально восприимчивых к инфекции людей. И пациенты, и персонал лечебно-профилактического учреждения по отношению друг к другу одновременно могут являться как источниками туберкулезной инфекции, так и восприимчивым к инфекции контингентом. Вследствие этого передача инфекции возможна как от пациентов к медицинскому персоналу, так и от заболевших туберкулезом сотрудников к пациентам. В условиях скученности и длительного пребывания, вынужденного контакта, при несоблюдении изоляционно-ограничительных мероприятий, гигиенических норм, отсутствии или неэффективности вентиляционных систем возможны случаи перекрестной суперинфекции среди пациентов. При несвоевременном выявлении и отстранении от работы заболевших сотрудников возможна передача инфекции от персонала лечебно-профилактического учреждения.

В стационарных учреждениях общей лечебной сети риск внутрибольничного заражения туберкулезом среди пациентов связан с «заносами» своевременно не диагностированных случаев туберкулеза легких как у пациентов, так и у медицинского персонала. К отделениям повышенного риска заноса туберкулеза в ЛПМО ОЛС относятся пульмонологические отделения, отделения торакальной хирургии многопрофильных больниц, психиатрические больницы, флюорографические кабинеты. Инфицированию могут способствовать длительный и тесный контакт на ограниченной территории многоместных палат, не оснащенных специальными системами очистки и обеззараживания воздуха. Особой опасности заражения могут подвергаться иммунокомпрометированные пациенты, в том числе больные СПИД. Наиболее тяжелые последствия могут иметь случаи заноса туберкулеза в родовспомогательные учреждения. Инфицированию медицинского персонала может способствовать близкий контакт с больным туберкулезом пациентом во время проведения диагностических или лечебных процедур при оказании стоматологической помощи, при манипуляциях в ЛОР-кабинетах и отделениях, в эндоскопических кабинетах и отделениях. Опасности заражения могут подвергаться медицинские работники бригад скорой помощи. Отдельную группу риска представляют сотрудники патологоанатомических отделений, бюро судебно-медицинской экспертизы, бактериологических лабораторий противотуберкулезных медицин-

ских организаций, осуществляющих работы по идентификации МБТ в биоматериалах от пациентов.

В специализированных противотуберкулезных медицинских организациях также существует вероятность нозокомиальной передачи туберкулеза среди пациентов. Риск нозокомиальной передачи туберкулеза обусловлен, главным образом, неадекватностью изоляционно-ограничительных мероприятий в отношении пациентов с различной степенью эпидемиологической значимости. Неправильная тактика разобщения потоков больных в зависимости от их эпидемического потенциала (интенсивности и продолжительности бактериовыделения, наличия лекарственной устойчивости, степени восприимчивости) является основным предрасполагающим фактором внутрибольничного распространения туберкулеза. Пребывание в общих многоместных палатах выздоравливающих пациентов совместно с пациентами, находящимися на начальной стадии лечения, а также с пациентами с неизвестным статусом относительно бактериовыделения, способствует перекрестной туберкулезной инфекции.

Дополнительным фактором риска, связанным с лечебно-диагностическим процессом, являются различные процедуры, сопровождающиеся усиленной индукцией мокроты (ингаляции, сбор мокроты, различные диагностические и лечебные процедуры: спирометрия, бронхоскопия). При внешней простоте и доступности эпидемическая значимость данных процедур в условиях противотуберкулезного учреждения определяется неизбежностью возникновения массивного инфекционного аэрозоля и контаминации аппаратуры, предметов больничной среды возбудителями туберкулеза. Особого внимания заслуживают эндоскопические исследования (бронхоскопия, ФГДС), а также ларингоскопия, санация дыхательных путей, экстубация и другие с использованием аппаратуры, которая при неадекватной обработке может являться фактором передачи инфекции между пациентами.

Таким образом, организация эффективных противозидемических мероприятий в учреждениях противотуберкулезного профиля является неотъемлемой частью системы борьбы с туберкулезом в целом [1–7].

1. Требования к размещению и территории [2, 3, 8]

1.1. ПМО располагают на расстоянии не менее 100 м от территории жилой застройки. Туберкулезные стационары на 1000 и более коек желателно размещать в пригородной или зеленой зонах. Не допускается размещать ПМО, в том числе их лабораторные подразделения, в жилых и общественных зданиях и во встроено-пристроенных к ним помещениях.

1.2. Территория учреждения должна быть чистой, благоустроенной с учетом обеспечения необходимо-

го лечебно-охранительного режима, иметь зеленые насаждения (не менее 50% площади участка), быть огражденной забором, освещенной и охраняемой.

1.3. На всех входах и въездах на территорию учреждения организуются пункты охраны и вводится пропускная система.

1.4. Через территорию ПМО не должны проходить магистральные инженерные коммуникации. На участке ПМО не должны располагаться здания организаций, функционально не связанных с ней. Запрещается размещение ПМО в одном здании с другими медицинскими подразделениями.

2. Требования к зданиям, сооружениям и инженерным сетям

2.1. Архитектурно-планировочные и конструктивные решения ПМО должны обеспечивать оптимальные условия для осуществления лечебно-диагностического процесса, соблюдения санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима, надлежащие условия труда медицинского персонала.

2.2. ПМО должны быть оснащены водопроводом, канализованы, иметь централизованное горячее водоснабжение. Очистка и обеззараживание сточных вод от противотуберкулезной медицинской организации должна осуществляться на общегородских или других канализационных очистных сооружениях, гарантирующих эффективную очистку и обеззараживание сточных вод. При отсутствии общегородских или других очистных сооружений сточные воды учреждения должны подвергаться полной биологической очистке и обеззараживанию на локальных сооружениях.

2.3. Для вновь строящихся и реконструируемых учреждений на случай выхода из строя или проведения профилактического ремонта системы горячего водоснабжения должно быть предусмотрено резервное горячее водоснабжение. Для существующих учреждений в качестве резервного источника устанавливаются водонагревательные устройства, обеспечивающие горячей водой режимные помещения (процедурные, перевязочные, реанимационные отделения, операционные блоки, эндоскопические отделения и кабинеты и др.), требующие особой чистоты рук персонала, соблюдение асептики, а также помещения лабораторий, буфетных отделений, пищеблока, аптеки и пр.

2.4. Системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должны обеспечивать нормируемые параметры микроклимата и воздушной среды помещений, в которых осуществляется медицинская деятельность. Здания должны быть оборудованы системами приточно-вытяжной вентиляции с механическим и/или естественным побуждением. Системы механической приточно-вытяжной вентиляции должны быть паспортизированы.

2.5. Эксплуатация (обслуживание) механической приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования осуществляется ответственным лицом медицинской организации или специализированной организацией. Техническое обслуживание, очистка и дезинфекция систем вентиляции предусматривается не реже 1 раза в год с соблюдением требований биобезопасности. Устранение текущих неисправностей, дефектов проводится безотлагательно.

2.6. Структура учреждения и планировка его помещений должны обеспечивать поточность технологических процессов, исключать возможность перекрещивания или соприкосновения потоков с разной степенью эпидемиологической опасности на всех этапах оказания помощи: при госпитализации больных, их обследовании, оказании медицинской помощи, проведении санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

2.7. Структура, состав, функциональное назначение и площади помещений должны определяться мощностью и видами деятельности организации с учетом требований действующих нормативных документов и отражаться в задании на проектирование.

2.8. Для соблюдения поточности и обеспечения изоляционно-ограничительных мероприятий противотуберкулезное учреждение должно иметь необходимый набор помещений и их соответствующую планировку.

2.9. Независимо от мощности и профиля учреждения для пациентов и персонала должны быть оборудованы отдельные помещения для приема пищи, гардеробные, душевые и туалеты.

2.10. Предусматриваются отдельные входы, переходы, лестницы, лифты, подъемники для поступающих и выписываемых больных, для посетителей и персонала, для транспортировки пищи, чистого и грязного белья, постельных принадлежностей, медикаментов, расходных материалов, мебели, медицинских отходов, трупов. «Чистые» и «заразные» потоки не должны пересекаться.

2.11. Во вновь строящихся ПМО лестницы и лифты для транспортировки больных с разной степенью эпидемической значимости должны быть обособлены и иметь выход только в соответствующем отделении (для лечения пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ, с ШЛУ, ЛЧ и др.).

2.12. В крупных противотуберкулезных стационарах, стационарных отделениях противотуберкулезных диспансеров отделения для больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом, отделения для лечения больных хроническими формами туберкулеза, отделения паллиативной помощи следует размещать в отдельных корпусах.

2.13. Во вновь строящихся ПМО лестницы, лифты для персонала, подъемники для транспортировки

пищи, медикаментов, чистого белья, расходных материалов и др. должны иметь выход на каждом этаже, непосредственно в «чистых» зонах (вне зоны палатных секций).

2.14. Лестницы, лифты и подъемники для транспортировки «заразных» материалов (белья, постельных принадлежностей, отходов, биологических материалов для лабораторного, патоморфологического исследования, трупов больных) должны быть отдельными и не использоваться для транспортировки чистых материалов. Выход из лифтов, предназначенных для транспортировки больных, а также для доставки «заразных» материалов должен быть максимально приближен к зонам палатных секций и местам пребывания пациентов (реанимационных палат, операционных блоков).

2.15. Предусматриваются эвакуационные выходы для персонала и пациентов, а также входы и маршруты следования экстренных служб (пожарная, полиция, МЧС и др.).

2.16. В медицинских организациях, являющихся учебными или научными базами, необходимо дополнительно предусматривать учебные помещения для студентов и курсантов, кабинеты для преподавателей, а также вспомогательные помещения (гардеробные, туалеты, материальные), расположенные вне «заразных» зон.

2.17. Приемное отделение ПМО организуется в соответствии с требованиями, предъявляемыми к инфекционным стационарам. Для приема больных следует предусмотреть приемно-смотровые боксы, количество которых определяется в зависимости от количества коек в учреждении: до 60 коек — 2 бокса; 60–100 коек — 3 бокса; свыше 100 коек — 3% от числа коек. Подобная организация приемно-диагностического отделения позволит обеспечить разделение потоков больных независимо от их статуса и степени эпидемической опасности.

2.18. Боксы приемного отделения должны иметь отдельные входы с улицы, должны быть оснащены переговорными устройствами. В состав бокса входит помещение смотровой, санпропускник с санитарным узлом, два шлюза: первый — между смотровой и коридором приемного отделения, второй — между смотровой и входом с улицы.

2.19. При неизвестном статусе пациента относительно бактериовыделения, а также при наличии подозрения на иные инфекционные заболевания, требующие разобщения до уточнения диагноза, при необходимости проведения санитарной обработки, консультации специалистов бокс приемного отделения может быть использован как изолятор для краткосрочного пребывания пациента (диагностическая палата).

2.20. В приемных отделениях крупных противотуберкулезных стационаров (стационарных отделений диспансеров) заданием на проектирование могут предусматриваться палата интенсивной терапии для оказания экстренной помощи, манипуляционная, а также диагностические кабинеты (кабинет лучевой диагностики, эндоскопический кабинет, кабинет УЗИ, лаборатория срочных анализов и др.).

2.21. В целях максимально ранней диагностики бактериовыделения и определения лекарственной устойчивости возбудителя приемные отделения противотуберкулезных стационаров (стационарных отделений диспансеров) оснащаются лабораторным оборудованием для экспресс-диагностики туберкулеза («Джин-Эксперт» или аналоги). Дальнейшее распределение потоков пациентов в стационаре осуществляется с учетом результатов экспресс-диагностики туберкулеза.

2.22. Устройство палатных отделений противотуберкулезных стационаров осуществляется в соответствии с требованиями, предъявляемыми к инфекционным стационарам. Палатные секции вновь строящихся и реконструируемых противотуберкулезных стационаров должны быть представлены боксами и маломестными палатами. Вместимость боксов и палат следует принимать не более 2 коек. В составе бокса оборудуется санузел, тамбур-шлюз, отделяющий палату от коридора. Двери в санузлах должны открываться наружу (в палату, но не в тамбур-шлюз). По заданию на проектирование в отделениях (палатах) для немобильных пациентов в составе боксов оборудуются ваннные комнаты с подъемниками и другим специальным оборудованием, предназначенным для гигиенической обработки.

2.23. Для вновь строящихся ПМО заданием на проектирование в боксах может быть предусмотрено наличие лоджий и (или) балконов для прогулок пациентов в период бактериовыделения, а также для маломобильных пациентов и пациентов отделений паллиативной помощи.

2.24. В боксах оборудуются передаточные окна, которые используются для передачи пищи, белья, емкостей для забора материалов, термометров и др. Передаточные окна также устраиваются по принципу шлюза, с двойным остеклением: со стороны палаты и со стороны коридора. Между стеклами необходимо предусмотреть подоконник, на котором размещаются передаваемые в бокс (из бокса) предметы.

2.25. Количество коек в палатной секции определяется заданием на проектирование. Нормативная площадь на 1 койку при наличии 2 мест в палатах — 8,0 м², в одноместных палатах — 10,0 м².

2.26. Боксы оборудуются системой приточно-вытяжной вентиляцией, обеспечивающей отрицатель-

ное давление воздуха в палате. Наряду с механической приточно-вытяжной вентиляцией должны быть предусмотрены устройства, позволяющие проводить дезинфекцию воздуха в боксе как в отсутствие, так и в присутствии людей.

2.27. Работа противотуберкулезного стационара независимо от наличия или отсутствия боксов организуется по принципу «палатной изоляции», предусматривающей максимальное ограничение перемещения пациентов за пределы палаты (бокса).

2.28. На территории палатной секции размещаются:

- пост медицинской сестры;
- процедурный кабинет;
- перевязочная (в отделении хирургического профиля);
- буфет для пациентов, состоящий из трех помещений (экспедиционной, раздаточной и помещения для мытья и дезинфекции столовой посуды);
- санитарная комната, которая должна быть оборудована устройствами для обработки и сушки суден, клеенок;
- помещение хранения уборочного инвентаря, дезинфицирующих средств;
- помещение для временного хранения грязного белья и постельных принадлежностей, подлежащих камерной дезинфекции и стирке;
- помещение для временного хранения медицинских отходов;
- комната (и/или кабина) для сбора мокроты (при отсутствии боксированных палатных секций);
- помещение (место) для сбора и временного хранения биоматериалов для лабораторного исследования.

2.29. Зона палатной секции должна быть отделена от зоны служебных помещений персонала. В служебной зоне располагаются:

- кабинет заведующего;
- ординаторская;
- кабинет старшей медицинской сестры;
- сестринская;
- комната сестры-хозяйки (материальная);
- чистая бельевая;
- склад медикаментов, расходных материалов, медицинского оборудования;
- помещение для хранения продезинфицированных постельных принадлежностей;
- бытовые помещения персонала (туалет, душ, комната приема пищи);
- помещение для хранения уборочного инвентаря (для чистой зоны).

2.30. Гардеробные верхней одежды персонала размещаются за пределами коечных отделений.

2.31. Предоперационные, перевязочные, реанимационные, процедурные кабинеты, посты медсестер, диагностические и бактериологические лаборатории и другие помещения, требующие соблюдения особого режима, а также отделения эндоскопии, патоморфологии, санпропускники, шлюзы-боксы, полу-боксы и санузлы для персонала следует оборудовать раковинами, оснащенными смесителями с локтевым (или бесконтактным, педальным) управлением и дозаторами с жидким мылом и растворами антисептиков.

2.32. В кабинетах, где проводится обработка инструментов, следует предусматривать отдельную раковину для мытья рук или двугнездную раковину (мойку), оснащенную локтевым (бесконтактным, педальным и прочим не кистевым) управлением.

2.33. Между «чистой» и «заразной» зоной, а также при входе в палатное отделение/секцию, операционный блок, реанимационное отделение предусматривается шлюз с устройством вентиляции. Назначение шлюза заключается в создании барьера между воздушной средой «чистой» и «грязной» зон. Устройство вентиляции должно обеспечивать предотвращение перетекания воздуха из коридора палатной секции в смежные помещения. Давление воздуха в тамбурешлюзе должно быть выше, чем в смежном помещении «заразной» зоны.

2.34. Шлюз оборудуется двойными (по обе стороны шлюза) дверьми, которые должны быть снабжены автоматическими доводчиками и блокирующими устройствами. В дизайне дверей целесообразно предусмотреть стеклянные вставки для контроля перемещения людей по разные стороны шлюза.

2.35. Шлюз оборудуется устройством для обеззараживания воздуха, раковиной для мытья рук персонала, оснащенной локтевым (или бесконтактным) смесителем, емкостями с жидким мылом и антисептиком, бумажными полотенцами однократного пользования, емкостями для использованной санитарной одежды и использованных средств защиты органов дыхания.

2.36. Воздухообмен в палатах и отделениях должен быть организован так, чтобы не допустить перетекания воздуха между палатными отделениями, между палатами, между смежными этажами.

2.37. В сестринских, ординаторских, комнатах отдыха, диагностических, служебных, административных кабинетах, которые должны размещаться вне палатных блоков, с помощью вентиляционной системы должно создаваться положительное давление воздуха. В помещениях «заразной» зоны должно быть создано отрицательное давление с кратностью воздухообмена не менее 12 в час.

2.38. В противотуберкулезных отделениях вытяжные вентиляционные системы оборудуются устрой-

ствами обеззараживания воздуха или фильтрами тонкой очистки.

2.39. Запорные устройства (в том числе обратные клапаны) должны устанавливаться также на приточных и вытяжных вентиляционных системах в секционных, лабораториях патологоанатомических отделений, в других помещениях, для исключения не санкционированного перетекания воздуха.

2.40. Боксы оборудуются автономными системами вентиляции, обеспечивающими отрицательное давление воздуха и установкой на вытяжке устройств обеззараживания воздуха или фильтров тонкой очистки. При установке обеззараживающих устройств непосредственно на выходе из помещений возможно объединение воздухопроводов нескольких боксов или боксированных палат в одну систему вытяжной вентиляции. В боксах и в палатах с санузлами вытяжка организуется из санузла.

2.41. Вытяжная вентиляция с механическим побуждением без устройства организованного притока предусматривается из помещений: душевых, санитарных узлов, помещений для грязного белья, временного хранения отходов и кладовых для хранения дезинфекционных средств, реактивов и других веществ с резким запахом.

2.42. В существующих зданиях, при отсутствии в отделениях приточно-вытяжной вентиляции с механическим побуждением, должна быть оборудована естественная вентиляция с обязательным оснащением каждого бокса устройствами обеззараживания воздуха, обеспечивающими эффективность инактивации микроорганизмов (в том числе микобактерий туберкулеза) не менее чем на 95% на выходе. Независимо от принятой системы вентиляции рекомендуется проветривание палат не менее 4 раз в сутки по 15 мин.

2.43. Забор наружного воздуха для систем вентиляции и кондиционирования производится из чистой зоны на высоте не менее 2 м от поверхности земли. Наружный воздух, подаваемый приточными установками, подлежит очистке фильтрами грубой и тонкой очистки. Выброс отработанного воздуха предусматривается выше кровли на 0,7 м. Допускается выброс воздуха на фасад здания после очистки фильтрами соответствующего назначения.

2.44. Воздуховоды, воздухоподающие и воздухоприемные решетки, вентиляционные камеры, вентиляционные установки и другие устройства должны содержаться в чистоте, не иметь механических повреждений, следов коррозии, нарушений герметичности. Использование вентиляционных камер не по прямому назначению запрещается. Уборка помещений вентиляционных камер должна проводиться не реже 1 раза в месяц, а воздухозаборных шахт не реже 1 раза в полгода.

2.45. Приточные и вытяжные решетки должны быть максимально удалены друг от друга в пределах одного помещения. Продухи чердачных и подвальных помещений должны быть защищены от проникновения грызунов, птиц и синантропных насекомых.

2.46. Администрацией ПМО организуется контроль параметров микроклимата и показателей микробной обсемененности воздушной среды с периодичностью не реже 1 раза в 6 мес и загрязненностью химическими веществами воздушной среды не реже 1 раза в год.

2.47. Дневные стационары могут быть предусмотрены в составе противотуберкулезных медицинских организаций стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи. В дневных стационарах с продолжительностью пребывания пациентов более 4 ч предусматривается помещение для подогрева и приема пищи.

2.48. В целях снижения риска перекрестной туберкулезной инфекции, а также для профилактики заносов инфекционных заболеваний в стационар поток пациентов дневного стационара приравнивается к «амбулаторно-поликлиническому» и должен быть отделен от «стационарного».

2.49. В дневных стационарах при палатных отделениях, а также при амбулаторно-поликлинических отделениях ПМО вместо палат допускается оборудование помещений для отдыха больных, оснащенных кушетками (креслами) для кратковременного размещения пациента во время проведения инфузионной терапии или иных лечебно-диагностических процедур.

3. Требования к внутренней отделке помещений [2, 5]

3.1. Для внутренней отделки используются материалы в соответствии с функциональным назначением помещений. Поверхность стен, полов и потолков помещений должна быть гладкой, без дефектов, щелей и зазоров, легкодоступной для влажной уборки и устойчивой к обработке моющими и дезинфицирующими средствами в туберкулоцидных концентрациях.

3.2. Покрытие пола должно плотно прилегать к основанию. Сопряжение стен и полов должно иметь закругленное сечение, стыки должны быть герметичными. При использовании линолеумных покрытий края линолеума у стен могут быть подведены под плинтуса или возведены на стены. Швы примыкающих друг к другу листов линолеума должны быть пропаяны. В вестибулях полы должны быть устойчивы к механическому воздействию (мраморная крошка, мрамор, мозаичные полы и др.).

3.3. В помещениях с влажностным режимом (душевых, ванных, санитарных комнатах и пр.), в «грязных» помещениях (помещения разборки и хранения грязного белья, временного хранения отходов и др.) отделка должна обеспечивать влагостойкость на всю

высоту помещения. Для покрытия пола следует применять водонепроницаемые материалы.

3.4. В местах установки раковин и других санитарных приборов, а также оборудования, эксплуатация которого связана с возможным увлажнением стен и перегородок, следует предусматривать отделку последних керамической плиткой или другими влагостойкими материалами на высоту 1,6 м от пола и на ширину не менее 20 см от оборудования и приборов с каждой стороны.

3.5. При необходимости затенения окон, в том числе в служебных и бытовых помещениях персонала, предпочтительнее использовать пластиковые жалюзи, рулонные шторы из нетканого материала или тонирующие пленочные покрытия, устойчивые к обработке моюще-дезинфицирующими растворами в туберкулоцидных концентрациях, к воздействию ультрафиолета.

3.6. Устранение текущих дефектов отделки (ликвидация протечек на потолках и стенах, следов сырости, плесени, заделка трещин, щелей, выбоин, восстановление отслоившейся облицовочной плитки, дефектов напольных покрытий и др.) должно проводиться незамедлительно.

3.7. В период проведения текущего или капитального ремонта функционирование помещений должно быть прекращено. В случае необходимости проведения ремонта в действующем здании допускается проведение ремонтных работ при обеспечении надежной изоляции функционирующих помещений. Не допускается проведение ремонта в функционирующих помещениях, требующих соблюдения асептического режима работы (перевязочные, процедурные, операционные блоки и др.), в реанимационных отделениях, лабораториях, пищеблоках и буфетных.

4. Санитарное содержание помещений, оборудования, инвентаря

4.1. Каждое отделение должно быть оснащено средствами малой механизации (каталками, креслами-каталками, тележками для лекарств, белья, пищи, отходов) в необходимом количестве в зависимости от коечной мощности и профиля отделения.

4.2. В палатах должны быть установлены тумбочки и стулья по числу коек, а также шкафы для хранения личных вещей пациентов, стол для приема пищи.

4.3. Размещение оборудования и мебели в помещениях должно обеспечивать свободный доступ к пациенту, доступность для уборки, дезинфекции, эксплуатации и обслуживания.

4.4. В палатах пациентов, в лечебных, диагностических и вспомогательных помещениях, кроме административных, должна использоваться мебель, наружная и внутренняя поверхность которой устойчива к

воздействию моющих и дезинфицирующих средств в туберкулоцидных концентрациях, а также к ультрафиолетовому облучению. Поверхность мебели должна быть гладкой, без трещин и сколов.

4.5. Кладовые для хранения белья оборудуются полками с гигиеническим покрытием, доступным для влажной уборки и дезинфекции. Общие бельевые оборудуются стеллажами, а также столами для подборки и сортировки белья, а при необходимости — приемными люками, пандусами или подъемными механизмами.

4.6. Потолочные и настенные светильники, устройства для дезинфекции воздуха должны иметь защитную арматуру, позволяющую проводить влажную дезинфекцию их наружной поверхности.

4.7. Нагревательные приборы должны иметь гладкую поверхность, исключающую адсорбирование пыли и устойчивую к воздействию моющих и дезинфицирующих растворов в туберкулоцидных концентрациях. Нагревательные приборы следует размещать у наружных стен, под окнами. Расположение нагревательных приборов у внутренних стен в палатах не допускается. При устройстве ограждений отопительных приборов должен быть обеспечен свободный доступ для текущей эксплуатации и уборки.

4.8. Все помещения, оборудование, медицинский и другой инвентарь должны содержаться в чистоте. Администрация ЛПО организует предварительный и периодический (не реже 1 раза в год) инструктаж персонала, осуществляющего уборку помещений по вопросам санитарно-гигиенического режима и технологии уборки.

4.9. Для текущей и генеральной уборки выделяется отдельный промаркированный уборочный инвентарь.

4.10. Уборочный инвентарь (тележки, mopы, емкости, ветошь, швабры) должен иметь четкую маркировку или цветное кодирование с учетом функционального назначения помещений и видов уборочных работ и храниться в выделенном помещении или в специальных шкафах за пределами рабочих кабинетов и палат. Схема цветного кодирования размещается в зоне хранения инвентаря. Стиральные машины для стирки mopов и другой ветоши устанавливаются в местах комплектации уборочных тележек.

4.11. Для проведения генеральной уборки персонал должен иметь специальную одежду и средства индивидуальной защиты (халат, шапочка, маска, резиновые перчатки, резиновый фартук и др.), промаркированный уборочный инвентарь и чистые тканевые салфетки.

4.12. Генеральная уборка помещений проводится по заранее составленному графику, утвержденному руководителем структурного подразделения, не реже 1 раза в месяц. В графике генеральных уборок указываются все помещения, включая служебные и быто-

вые помещения персонала, холлы, коридоры, лестницы, лифты, подъемники и др.

4.13. Генеральная уборка операционного блока, перевязочных, родильных залов, процедурных, манипуляционных, стерилизационных и других помещений с асептическим режимом проводится один раз в 7 дней. В день проведения генеральной уборки в оперблоке плановые операции не проводятся.

4.14. Вне графика генеральную уборку проводят в случае получения неудовлетворительных результатов микробной обсемененности внешней среды и по санитарно-гигиеническим показаниям как разовое мероприятие.

4.15. При проведении генеральной уборки дезинфицирующий раствор наносят на стены путем орошения или их протирания на высоту не менее двух метров (в операционных блоках — на всю высоту стен), окна, подоконники, двери, мебель и оборудование. По окончании времени обеззараживания (персонал должен провести смену спецодежды) все поверхности отмывают чистыми тканевыми салфетками, смоченными водопроводной (питьевой) водой, а затем проводят обеззараживание воздуха в помещении.

4.16. Текущая влажная уборка помещений (полов, мебели, оборудования, подоконников, дверей) должна осуществляться не менее 2 раз в сутки, с использованием моющих и дезинфицирующих средств, разрешенных к использованию в установленном порядке.

4.17. Мытье оконных стекол должно проводиться по мере необходимости, но не реже 2 раз в год (весной и осенью).

5. Требования к организации дезинфекционных мероприятий [3, 4, 7, 9, 10]

5.1. Противотуберкулезную медицинскую организацию с пациентами, окружающей их территорией, предметами следует расценивать как очаг туберкулезной инфекции. В связи с этим текущую уборку помещений необходимо проводить по технологии «текущей очаговой дезинфекции». Генеральная уборка помещений как плановая, так и внеплановая, проводится по технологии «заключительной очаговой дезинфекции».

5.2. Внеплановая заключительная дезинфекция по эпидемиологическим или санитарно-гигиеническим показаниям проводится как разовое мероприятие в следующих случаях:

- после выписки, перевода, смерти пациента;
- при выявлении неудовлетворительных результатов санитарно-бактериологического контроля;
- при выявлении неудовлетворительного санитарно-гигиенического состояния помещений, оборудования, инвентаря;
- после ликвидации аварийных ситуаций в системах водоснабжения, канализации, отопле-

ния, перед проведением и после проведения текущих ремонтных работ, перед сносом здания.

5.3. Ежегодно в противотуберкулезных медицинских организациях проводится плановая заключительная дезинфекция силами специализированных организаций, с последующим косметическим ремонтом. Вопрос о приостановке деятельности ПМО на период проведения заключительной дезинфекции и ремонта согласовывается с местными органами здравоохранения в установленном порядке.

5.4. Текущая и заключительная очаговая дезинфекция помещений, оборудования, инвентаря осуществляется специально обученным, прошедшим инструктаж по технике безопасности персоналом медицинской организации, не моложе 18 лет. Организация и контроль качества дезинфекции осуществляется медицинским персоналом.

5.5. Для дезинфекции помещений, оборудования, инвентаря, изделий медицинского назначения, предметов ухода за больными используются дезинфицирующие средства по режимам, эффективным в отношении микобактерий туберкулеза, тестированные на штаммах *Mycobacterium terrae*, о чем должно быть указано в официально изданных инструкциях по применению дезинфицирующих средств.

5.6. Хранение моющих и дезинфицирующих средств должно осуществляться в таре (упаковке) изготовителя, снабженной этикеткой, на стеллажах, в специально предназначенных местах.

5.7. При работе с дезинфицирующими средствами необходимо соблюдать все меры предосторожности, включая применение средств индивидуальной защиты, указанные в инструкциях по применению.

5.8. Текущую дезинфекцию помещений, предметов обстановки, медицинского оборудования осуществляют не менее 2 раз в сутки во всех помещениях, где находятся пациенты и персонал. В манипуляционных, процедурных, диагностических кабинетах текущая дезинфекция проводится после каждого пациента. Обработке подлежат предметы обстановки, медицинское оборудование, контактировавшее с пациентами или их биосубстратами.

5.9. Необходимо иметь отдельные емкости с рабочими растворами дезинфицирующих средств, используемых для обработки различных объектов:

- для дезинфекции, для предстерилизационной очистки и для стерилизации изделий медицинского назначения, а также для их предварительной очистки (при использовании средств, обладающих фиксирующими свойствами);
- для дезинфекции поверхностей в помещениях, мебели, аппаратов, приборов и оборудования;
- для обеззараживания уборочного материала;

- для обеззараживания отходов классов «В» (как временная мера в случае выхода из строя установок для физического обеззараживания отходов класса «В»).

5.10. Емкости с рабочими растворами дезинфицирующих средств должны быть снабжены плотно прилегающими крышками, иметь четкие надписи или этикетки с указанием названия средства, его концентрации, времени экспозиционного воздействия, назначения, даты приготовления, предельного срока годности раствора.

5.11. Использованный уборочный инвентарь обеззараживают в растворе дезинфицирующего средства, затем прополаскивают в воде и сушат. Уборочный инвентарь для пола и стен должен быть отдельным, иметь четкую маркировку, применяться отдельно для кабинетов, коридоров, санузлов. При невозможности использования одноразовых тканевых салфеток многоразовые салфетки подлежат стирке.

5.12. При проведении всех видов дезинфекционных мероприятий особое внимание уделяют дезинфекции воздуха в помещениях высокого риска (места пребывания больных бактериовыделителей, особенно с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также в местах работы с различными биосубстратами, содержащими микобактерии туберкулеза).

5.13. Уменьшение риска распространения туберкулеза через воздушную среду достигается путем применения комплекса инженерно-технических мероприятий, включающих оборудование вентиляционной системы, обеспечивающей необходимую кратность воздухообмена, а также применение оборудования для обеззараживания воздушной среды.

5.14. Использование устройств должно предусматриваться не только в качестве заключительного этапа дезинфекции при подготовке помещения к работе, но и в процессе пребывания в помещении людей (пациентов и персонала).

5.15. При выборе устройств обеззараживания и очистки воздуха руководствуются параметрами их эффективности в отношении микобактерий туберкулеза.

5.16. Для обеззараживания воздуха в помещениях следует применять разрешенные для этой цели оборудование и/или химические средства. Технология обработки и режимы обеззараживания воздуха изложены в соответствующих нормативно-методических документах и инструкциях по применению конкретного дезинфекционного оборудования и дезинфицирующих средств.

5.17. С целью снижения обсемененности воздуха применяются следующие технологии:

- воздействие ультрафиолетовым излучением с помощью открытых и комбинированных бакте-

рицидных облучателей, применяемых в отсутствие людей;

- использование закрытых облучателей, в том числе рециркуляторов, позволяющих проводить обеззараживание воздуха в присутствии людей;
- воздействие аэрозолями дезинфицирующих средств при проведении заключительной дезинфекции в отсутствие людей с помощью генераторов аэрозолей;
- применение бактериальных фильтров, в том числе электрофильтров.

5.18. Необходимое число облучателей и (или) рециркуляторов и других устройств для каждого помещения определяют расчетным путем, согласно действующим нормам, с учетом объема помещения (m^3) и его категории.

5.19. В противотуберкулезных стационарах (диспансерах, имеющих стационарные отделения) должно быть дезинфекционное отделение, состав и площадь которого определяется количеством обрабатываемых постельных принадлежностей.

5.20. После выписки, перевода (смерти) больного, а также по мере загрязнения матраца, подушки, одеяла должны подвергаться дезинфекционной камерной обработке. В случае использования для покрытия матрацев чехлов из материала, допускающего влажную дезинфекцию, камерная обработка не требуется.

5.21. В медицинской организации должен быть обменный фонд постельных принадлежностей, для хранения которого предусматривается специальное помещение.

5.22. Лабораторное исследование объектов окружающей среды в ПМО проводят в соответствии с санитарными правилами по организации и проведению производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по разработанному плану производственного контроля, обращая особое внимание на контроль стерильности инструментов, инъекционных растворов, перевязочного и шовного материала.

5.23. Качество заключительной и текущей дезинфекции оценивается с использованием санитарно-микробиологических методов исследования в установленном порядке (методом смывов). При плановом контроле — на санитарно-показательную микрофлору, по эпидпоказаниям — на патогенную и условно-патогенную микрофлору. Объем санитарно-бактериологических исследований определяется с учетом конкретной эпидемической ситуации. Для оценки полноты и качества дезинфекции рекомендуется отбирать при разовом обследовании число проб в стационарах из расчета не менее 0,5 смыва на койку,

а в амбулаторно-поликлинических учреждениях — 0,1 смыва на одно посещение в смену.

5.24. Показателем качественной дезинфекции является высеивание не патогенной микрофлоры с объектов контроля не более чем в 2% отобранных бактериологических смывов.

5.25. Бактериологический контроль работы дезинфекционных камер осуществляется ежеквартально с использованием биологических тестов (*Mycobacterium B5*).

5.26. Контроль работы стерилизующей аппаратуры осуществляется не реже 2 раз в год в установленном порядке с использованием биологических тестов.

6. Бельевой режим [2, 3, 11]

6.1. Стирка белья ПМО должна осуществляться в специальных прачечных. Целесообразно предусмотреть прачечную в составе противотуберкулезной медицинской организации, состав и площадь которой определяются спецификой и мощностью учреждения. При проектировании прачечных производительность следует принимать из расчета 2,3 кг сухого белья в смену на 1 койку, 0,4 кг сухого белья в сутки на одно посещение амбулаторно-поликлинического отделения (организации).

6.2. Гардеробные и душевые для персонала прачечной устраиваются отдельными для работников «чистых» (гладильные цеха, упаковка и выдача чистого белья) и «грязных» (сортировка, стирка грязного белья) цехов. Площадь гардеробных рассчитывается из нормы 0,3 m^2 на одного работника.

6.3. Душевые располагают со входом из гардеробных. Для персонала «грязных» цехов раздевательные и душевые устраиваются по типу санпропускника.

6.4. Режим стирки белья должен соответствовать действующим гигиеническим нормативам. При обработке белья в прачечной технологические потоки грязного и чистого белья не должны перекрещиваться.

6.5. Транспортировка чистого белья из прачечной и грязного белья в прачечную должна осуществляться в упакованном виде (в контейнерах) специально выделенным автотранспортом. Перевозка грязного и чистого белья в одной и той же таре не допускается. Стирка тканевой тары (мешков) должна осуществляться одновременно с бельем.

6.6. Прием, сортировка, временное хранение санитарной одежды персонала, направляемой в прачечную, осуществляется отдельно от белья пациентов. Для стирки санитарной одежды выделяется отдельное оборудование.

6.7. Бельевым режимом отделения предусматривается смена белья больным не реже 1 раза в 7 дней. Загрязненное выделениями белье подлежит немед-

ленной замене. В хирургических отделениях смена постельного и нательного белья проводится накануне операции, после возвращения пациента в палату после операции, в дальнейшем — по мере загрязнения, но не реже 1 раза в 7 дней.

6.8. В реанимационных отделениях белье меняется ежедневно и чаще (по мере загрязнения).

6.9. При проведении лечебно-диагностических манипуляций, в том числе в условиях амбулаторно-поликлинического приема, пациент обеспечивается индивидуальным комплектом белья (простыни, подкладные пеленки, салфетки, бахилы), в том числе разовым.

6.10. Спецодежда персонала отделений реанимации и интенсивной терапии, оперблоков, процедурных и перевязочных кабинетов, ЦСО меняется ежедневно и по мере загрязнения. Спецодежда персонала других отделений меняется не реже 2 раз в неделю и по мере загрязнения.

6.11. Стирка спецодежды персонала противотуберкулезного учреждения должна быть организована в прачечной медицинской организации. Стирка спецодежды персонала в домашних условиях не допускается.

6.12. К сбору, сортировке, счету, транспортированию грязного белья не допускается медицинский персонал, занятый уходом и питанием пациентов или принимающий участие в различных инвазивных манипуляциях и процедурах.

6.13. Персонал, работающий с грязным бельем, должен быть обеспечен санитарной одеждой (халат, фартук, головной убор) и средствами индивидуальной защиты (перчатки, респиратор). После окончания работы с грязным бельем санитарную одежду направляют в стирку, перчатки и респиратор утилизируют в потоке отходов класса «В», руки моют водой с мылом и обрабатывают антисептиком.

6.14. Для сбора грязного белья в палатах используют специальную тару (мешки из плотной ткани или клеенки, вложенные в баки с крышками или в бельевые тележки).

6.15. Исползованная спецодежда персонала собирается в отдельные (от белья пациентов) емкости и мешки.

6.16. Допускается временное хранение (не более 12 ч) грязного белья в отделениях, в специально отведенных помещениях, в закрытой таре (металлических, пластмассовых бачках, плотных ящиках и других емкостях), подвергающейся дезинфекции.

6.17. При сборе грязного белья запрещается встряхивать его и сбрасывать на пол. Сбор грязного белья осуществляется до проведения текущей (генеральной) уборки. После смены белья в палатах проводят дезинфекцию помещения, проветривание и обеззараживание воздуха.

6.18. Белье сортируется, освобождается от посторонних предметов и упаковывается в мешки из клеенки, массой не более 10 кг. Мешки снаружи дезинфицируются растворами дезсредства в туберкулицидных концентрациях.

6.19. Белье из отделений в упакованном виде на промаркированных тележках (для грязного белья) или специальным автотранспортом доставляется в помещение для сбора грязного белья в больничную прачечную.

6.20. Транспортные средства после выгрузки грязного белья подвергаются дезинфекции. Для проведения дезинфекции транспорта необходимо иметь гидропульты, ветошь, емкости для приготовления дезрастворов, дезсредства. Дезинфекция автотранспорта производится в отдельных помещениях (санитарных площадках) специально обученным персоналом.

6.21. Помещение для сбора и сортировки грязного белья должно хорошо вентилироваться, быть оснащено устройствами дезинфекции воздуха, раковинной для мытья рук, отдельными емкостями для сбора белья пациентов и спецодежды персонала. Помещения для сортировки белья рекомендуется размещать на территории прачечной с последующим прохождением персонала через санпропускник.

6.22. Ответственными за сбор, хранение и транспортирование как грязного, так и чистого белья являются сестры-хозяйки отделений.

6.23. Ответственными за соблюдение бельевого режима являются старшие медицинские сестры отделений.

7. Требования к правилам внутреннего распорядка и личной гигиены пациентов [2, 5]

7.1. При поступлении в противотуберкулезный стационар пациенты должны быть в письменной форме проинформированы о своих правах и об обязанностях соблюдать противозидемический режим противотуберкулезного учреждения.

7.2. Инструкция о правилах поведения пациента во время лечения должна содержать требования о необходимости соблюдения правил респираторной защиты, соблюдения гигиены кашля, выполнения изоляционно-ограничительных мероприятий и общих санитарно-гигиенических норм. Пациенты должны быть проинформированы о возможности их перевода в другие отделения (палаты) в соответствии с меняющимся во время лечения статусом относительно бактериовыделения и спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

7.3. При поступлении в стационар пациенты проходят санитарную обработку в приемном отделении, включающую: принятие душа, стрижку ногтей и другие процедуры, в зависимости от результатов осмотра.

7.4. Личная одежда подвергается камерной дезинфекции и передается родственникам или хранится в специальной упаковке (полиэтиленовые мешки, чехлы из плотной ткани) в помещении для хранения вещей пациентов.

7.5. Пациентам стационара, особенно на период бактериовыделения, целесообразно использовать специальную «больничную» одежду (пижама/халат, обувь).

7.6. Допускается нахождение больных в личной одежде. Условия для дезинфекции (в том числе камерной), стирки, сушки, хранения личной одежды пациентов должны быть определены правилами внутреннего распорядка медицинской организации, не противоречащими действующим санитарным нормам.

7.7. В отделении больному выдается полотенце, плевательница, при необходимости — поильник, подкладное судно с подставкой.

7.8. Используются строго индивидуальные гигиенические принадлежности (зубная щетка, мочалка и др.) и расходные материалы, определяются места для их хранения.

7.9. В качестве плевательниц предпочтительно использовать полимерные емкости однократного пользования с герметичной крышкой.

7.10. Для соблюдения правил респираторной защиты пациенты обеспечиваются лицевыми хирургическими масками однократного пользования.

7.11. Гигиеническая обработка больных (при отсутствии медицинских противопоказаний) должна осуществляться не реже 1 раза в 7 дней, о чем делается отметка в истории болезни (в температурном листе). Гигиенический уход за тяжелобольными (умывание, протирание кожи лица, частей тела, полоскание полости рта и т. д.) проводится утром, а также после приема пищи и при загрязнении тела. Периодически должны быть организованы стрижка и бритье больных.

7.12. Бактериовыделителям запрещается выход за пределы территории противотуберкулезного стационара, в том числе с целью посещения парикмахерских, бань, прачечных, химчисток, предприятий торговли и общественного питания, аптек, культурных и развлекательных учреждений и т. д.

7.13. Для иногородних, а также одиноких пациентов, находящихся на длительном стационарном лечении, в учреждении должна быть предусмотрена возможность оказания коммунально-бытовых услуг (прачечная, парикмахерская и др.), а также возможность обеспечения товарами первой необходимости, гигиеническими принадлежностями и пр.

7.14. Для одиноких, пожилых, тяжелобольных, социально дезадаптированных пациентов, требующих длительного стационарного лечения, в структуре медицинской организации целесообразно предусмотреть

сеть социально-юридическую службу, оказывающую помощь в получении паспорта, оформлении прописки, инвалидности, получении пенсионного пособия, оплаты коммунальных услуг и пр.

7.15. Выход за территорию противотуберкулезного стационара больных-бактериовыделителей должен быть организован по временным пропускам, выдаваемым только уполномоченным персоналом в исключительных случаях на строго ограниченный срок. Пациент информируется о мерах предосторожности и необходимости соблюдения санитарно-гигиенических мер поведения за пределами противотуберкулезного учреждения.

7.16. На период бактериовыделения максимально ограничиваются все контакты больных с другими пациентами, родственниками.

7.17. Дети и подростки в возрасте до 18 лет не допускаются к посещению пациентов в стационаре, независимо от наличия (отсутствия) у последних бактериовыделения.

7.18. Пациентам стационара не разрешается посещение других отделений, административных, служебных и технологических помещений учреждения.

7.19. Бактериовыделители могут покидать свою палату только по указанию медицинского персонала при необходимости выполнения лечебно-диагностических процедур и манипуляций, проведение которых требует использование специальной аппаратуры. При выходе из палаты (бокса) пациент должен надеть хирургическую лицевую маску.

7.20. Режим прогулок пациентов по территории ПМО должен быть определен правилами внутреннего распорядка, утвержденными руководителем медицинской организации.

7.21. Прогулки пациентам стационара разрешаются в пределах огражденной территории противотуберкулезного стационара. Для бактериовыделителей, особенно из числа пациентов с МЛУ возбудителя, выделяется отдельная территория для прогулок.

7.22. Пациентам необходимо объяснить возможность перекрестного инфицирования при тесных продолжительных контактах даже на открытом воздухе.

7.23. В противотуберкулезном учреждении должен быть разработан приказ (протокол, безопасный алгоритм), включающий инструкцию для пациентов об условиях и правилах сбора мокроты, о соблюдении этикета кашля. Назначаются ответственные лица из числа медицинского персонала организации, определяется место проведения процедуры и требования к его оснащению инженерными средствами, расходными материалами, определяются функции персонала, правила поведения пациентов.

7.24. При отсутствии возможности организации режима индивидуальной палатной изоляции в ка-

ждом палатном отделении должна быть предусмотрена комната (и/или кабина) для сбора мокрых.

8. Требования к организации питания пациентов

8.1. Независимо от архитектурно-планировочных решений палатных секций, режим палатной изоляции предусматривает организацию кормления пациентов непосредственно в палатах.

8.2. Раздачу пищи больным по палатам производят буфетчицы и дежурные медицинские сестры отделений, используя для этого средства малой механизации (транспортные тележки), а также соответствующие кухонные приборы (ложки, половники, лопатки, поварские вилки и пр.).

8.3. Раздача пищи производится в ежедневно сменяемом халате с маркировкой «Для раздачи пищи», в головном уборе. При необходимости используются перчатки однократного пользования. Не допускается к раздаче пищи младший, технический и прочий обслуживающий персонал.

8.4. Во вновь строящихся и реконструируемых учреждениях буфетные должны быть представлены тремя помещениями:

- «экспедиционная» — для получения пищи из пищеблока, обработки и хранения перегрузочных тележек;
- «раздаточная» — для подготовки пищи к раздаче и для хранения пищевых продуктов;
- «моечная» — для мытья и дезинфекции столовой посуды и оборотной тары.

8.5. В помещении для подготовки пищи к раздаче предусматривается раковина для мытья рук персонала, оснащенная локтевым смесителем, дозатором с жидким мылом и диспенсером с бумажными полотенцами однократного пользования. В помещении должно быть холодильное оборудование для продуктов, требующих хранения в условиях холодильника, электроплита, СВЧ-оборудование, электрокипятильник или электрочайники, шкаф для хранения хлеба, бакалейной продукции, стол для резки хлеба, сливочного масла.

8.6. Для масла, хлеба и другой продукции выделяются отдельные разделочные доски и ножи с соответствующей маркировкой.

8.7. В случае если предполагается оказание медицинской помощи детям в возрасте до одного года, в составе отделения предусматриваются помещения для приготовления и розлива детских молочных смесей, а также отдельное оборудование для дезинфекции, мытья, стерилизации бутылочек и сосок.

8.8. Обработка столовой посуды может проводиться механизированным или ручным способом.

8.9. Моечные ванны присоединяются к канализационной сети с воздушным разрывом не менее 20 мм от верха приемной воронки. Все приемники стоков

внутренней канализации имеют гидравлические затворы (сифоны).

8.10. Для мытья оборотной тары устанавливают две глубокие моечные ванны со смесителем и душевой сеткой на гибком шланге.

8.11. При механизированной мойке используются специальные моечные машины в соответствии с инструкцией по эксплуатации.

8.12. Мытье посуды ручным способом осуществляют в трехсекционных ваннах для столовой посуды и в двухсекционных — для стеклянной посуды и столовых приборов.

8.13. Обработка посуды ручным способом проводится в следующей последовательности:

- механическое удаление остатков пищи и их дезинфекция в специальной промаркированной емкости с крышкой;
- дезинфекция посуды путем погружения в I ванну с дезинфицирующим раствором (в туберкулоцидном режиме);
- механическая очистка (мытьё и обезжиривание) во II ванне с использованием моющих средств, разрешенных для мытья посуды;
- ополаскивание горячей проточной водой в III ванне;
- сушка на специальных полках, решетках;
- хранение в шкафу для посуды.

8.14. Дезинфекция посуды может проводиться термическим способом путем кипячения в специальной промаркированной емкости.

8.15. Щетки и ветошь для мытья посуды после окончания работы промывают с обезжиривающими средствами, дезинфицируют, промывают проточной водой, просушивают и хранят в специально выделенном месте.

8.16. После каждой раздачи пищи производят влажную уборку помещений буфетных. Уборочный материал промывается, обеззараживается, просушивается.

8.17. Не допускается оставлять в буфетных остатки готовой продукции после ее раздачи больным, а также смешивать пищевые остатки со свежими блюдами.

8.18. В местах приема передач и в отделениях должны быть вывешены списки разрешенных для передачи продуктов (с указанием их предельного количества).

8.19. Ежедневно дежурная медицинская сестра проверяет соблюдение правил и сроков годности (хранения) пищевых продуктов, хранящихся в холодильниках отделения. При обнаружении пищевых продуктов в холодильниках отделения с истекшим сроком годности, хранящихся без упаковок, без указания фамилии больного, а также имеющих признаки порчи, они должны изыматься в пищевые отходы. О правилах хранения личных пищевых продуктов пациент должен быть информирован при поступлении в отделение.

8.20. В дневных стационарах с кратковременным пребыванием пациентов (не более 4 ч) без организации горячего питания предусматриваются комнаты подогрева пищи, оснащенные умывальником, холодильником и оборудованием для разогрева пищи. Рекомендуется использование одноразовой столовой посуды.

9. Требования к условиям труда персонала [2, 3, 6, 12]

9.1. Перед поступлением на работу в противотуберкулезную медицинскую организацию сотрудники проходят предварительный медицинский осмотр специалистов, выполняют лабораторные и инструментальные исследования в установленном порядке. При наличии противопоказаний к работе во фтизиатрическом учреждении к работе не допускаются.

9.2. Персонал противотуберкулезной медицинской организации ежегодно проходит профилактический медицинский осмотр в установленном порядке.

9.3. Предварительным и периодическим медицинским осмотрам подлежат весь медицинский персонал, а также обслуживающий и технический персонал, работники службы АХЧ, администрация.

9.4. Профилактическая иммунизация работников проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и по эпидемическим показаниям в установленном порядке.

9.5. Рабочие и бытовые помещения персонала размещаются за пределами производственных помещений, палатных секций, лабораторий.

9.6. Для персонала стационаров предусматривается устройство гардеробных личной и рабочей одежды с душем и туалетом. Количество шкафов в гардеробных следует принимать равным 100% списочного состава медицинского и технического персонала.

9.7. Гардеробные должны быть обеспечены двухсекционными закрывающимися шкафами, обеспечивающими раздельное хранение домашней и рабочей одежды.

9.8. Площадь гардеробных для личной и рабочей одежды персонала следует принимать из расчета не менее 0,5 м² на 1 шкаф.

9.9. Площадь гардеробных для рабочей одежды следует принимать из расчета не менее 0,08 м² на 1 вешалку (крючок) гардеробной.

9.10. Количество душевых кабин для персонала принимается из расчета: не менее 1 душевой кабины на 10 человек.

9.11. В составе каждого подразделения следует предусматривать санузлы для персонала. Один санузел для мужчин и женщин допускается предусматривать при численности работающих в смену не более 15 чел.

9.12. В ПМО по заданию на проектирование, в зависимости от мощности предусматриваются столо-

вые, буфетные или комнаты приема пищи для персонала.

9.13. В каждом структурном подразделении выделяются комнаты для персонала, в которых должны быть предусмотрены условия для приема пищи с обеспечением возможности подогрева пищи. Прием пищи персоналом проводится в специально отведенных помещениях, на рабочем месте принимать пищу запрещено.

9.14. Медицинский персонал должен быть обеспечен комплектами сменной одежды: халатами, шапочками, сменной обувью в соответствии с табелем оснащения, но не менее 3 комплектов спецодежды на одного работающего.

9.15. Персонал противотуберкулезной медицинской организации обеспечивается барьерными средствами индивидуальной защиты органов дыхания, а также барьерными средствами защиты при работе с биосубстратами (перчатками, масками, щитками, очками, респираторами FFP2-FFP3 класса защиты, фартуками, защитной одеждой и пр.) в зависимости от профиля отделения и характера проводимой работы.

9.16. При проведении обходов, осмотров, консультаций, лечебно-диагностических процедур персонал работает, используя средства защиты органов дыхания, в отдельной индивидуальной (по возможности одноразовой) санитарной одежде, которая снимается при переходе в «чистую» зону.

9.17. Смена одежды осуществляется ежедневно и по мере загрязнения. Сменная обувь персонала должна быть из нетканого материала, доступного для дезинфекции. Сменная одежда и обувь должна быть предусмотрена также и для медицинского персонала других подразделений, оказывающего консультативную и другую помощь, а также для инженерно-технических работников.

9.18. Нахождение в медицинской одежде и обуви за пределами ПМО не допускается.

9.19. Стирка одежды персонала должна осуществляться централизованно в специализированной прачечной и отдельно от белья больных. Стирка спецодежды в домашних условиях запрещена.

9.20. В зонах риска образования инфекционного аэрозоля должна быть эффективно работающая механическая приточно-вытяжная вентиляция, устройства для обеззараживания воздуха, предназначенные для использования в присутствии людей.

9.21. К зонам «высокого риска инфицирования» туберкулезом относятся все помещения, где существует вероятность образования инфекционного аэрозоля, содержащего микобактерии туберкулеза. К ним относятся:

- палаты для пациентов-бактериовыделителей (особенно с МЛУ-туберкулезом);
- кабины и комнаты для сбора мокроты;

- физиотерапевтическое отделение (ингаляторий);
- микробиологическая лаборатория (зона тестирования лекарственной чувствительности);
- кабинеты эндоскопии, врача-стоматолога, отоларинголога;
- палаты реанимации и интенсивной терапии;
- кабинеты спирометрии, бодиплетизмографии, рентгенкабинеты;
- операционные залы, перевязочные хирургических отделений противотуберкулезных стационаров;
- секционный зал, помещение первичной обработки материала в отделениях патоморфологии;
- столовые, холлы, умывальные и прочие места общего пользования, если не организован режим палатной изоляции;
- поликлиническое отделение для амбулаторного приема пациентов с неизвестным (неустановленным) статусом относительно бактериовыделения.

9.22. На границе зоны высокого риска инфицирования должны быть предупредительные аншлаги: «Зона высокого риска инфицирования! Используйте респиратор!».

9.23. На входах в «чистую» зону (административные помещения, учебные комнаты, ординаторские, сестринские, зоны отдыха и приема пищи персонала) необходимо разместить аншлаги: «Служебные помещения. Пациентам вход запрещен».

9.24. В зонах риска образования инфекционного аэрозоля, при неизбежном вынужденном контакте с пациентами-бактериовыделителями персонал должен работать с использованием индивидуальных средств защиты органов дыхания (сертифицированных респираторов FFP2-FFP3 класса защиты).

9.25. Администрация противотуберкулезной медицинской организации обеспечивает обучение медицинского персонала правилам респираторной защиты и периодическое тестирование плотности прилегания респираторов (фит-тест).

9.26. В операционных залах противотуберкулезных учреждений, палатах интенсивной терапии и реанимации, наркозных комнатах операционных блоков, перевязочных, процедурных, эндоскопических кабинетах, стоматологических кабинетах, в секционных залах, комнатах первичной обработки материала в патологоанатомических отделениях, в лабораториях персонал должен соблюдать правила биобезопасности при работе с биосубстратами и использовать средства индивидуальной защиты органов дыхания.

9.27. В целях защиты персонала перчатки необходимо надевать перед любыми парентеральными манипуляциями и при контакте с биосубстратами. После снятия перчаток проводят гигиеническую обработку рук.

9.28. В ходе проведения инвазивных манипуляций и процедур персонал не должен вести записи, прикасаться к телефонной трубке, клавиатуре компьютера и др. Запрещается прием пищи на рабочем месте.

9.29. При загрязнении кожи и слизистых оболочек выделениями, кровью, при травмах с повреждением кожных покровов и слизистых пострадавшему сотруднику оказывается экстренная помощь и лабораторное обследование в установленном порядке. По показаниям проводится экстренная профилактика гепатита В, С, сифилиса, постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции. Организуется регистрация в журнале учета травм медицинского персонала и журнале регистрации несчастных случаев на производстве с составлением акта о несчастном случае на производстве в установленном порядке.

9.30. За пострадавшим сотрудником устанавливается диспансерное медицинское наблюдение с проведением необходимых лабораторных исследований в установленном порядке.

9.31. Лечебно-диагностический процесс должен быть спланирован таким образом, чтобы по возможности сократить продолжительность и кратность непосредственных контактов персонала и пациентов-бактериовыделителей.

9.32. Контингент персонала, участвующего в оказании плановой медицинской помощи пациентам, выделяющим лекарственно устойчивые МБТ, должен быть по возможности ограничен.

10. Правила обращения с отходами [2, 13, 14]

10.1. В противотуберкулезном учреждении должен быть оборудован участок по обращению с отходами. Участок располагается в специально оборудованных помещениях ЛПМО и осуществляет сбор, накопление, аппаратное обеззараживание/обезвреживание, и/или утилизацию отходов класса «В». Участок должен иметь набор помещений и площадей в соответствии с требованиями нормативных документов, регламентирующих порядок обращения с отходами медицинских организаций, быть оснащен оборудованием для обеззараживания эпидемически опасных отходов физическими методами, а также оборудованием, обеспечивающим деструкцию изделий медицинского назначения, лабораторной посуды и пр.

10.2. Размещение участка в составе медицинских подразделений не допускается (кроме помещений для обеззараживания в лабораториях, осуществляющих работы с возбудителями 1–4 групп патогенности).

10.3. На территории хозяйственной зоны противотуберкулезного учреждения на расстоянии не менее 25 м от окон размещают контейнерную площадку для отходов с твердым покрытием и въездом со стороны улицы. Размеры площадки должны превышать пло-

щадь основания контейнеров на 1,5 м во все стороны. Контейнерная площадка должна быть защищена от стороннего доступа, иметь ограждение и навес.

10.4. Отходы лечебно-диагностических подразделений фтизиатрических медицинских учреждений, загрязненные мокротой пациентов, а также другими биосубстратами (экссудат, отделяемое дренажей, операционный материал), содержащими микобактерии туберкулеза, отходы микробиологических и клинико-диагностических лабораторий, осуществляющих работы с возбудителями туберкулеза, относятся к чрезвычайно эпидемиологически опасным отходам (класс «В»).

10.5. Работа по обращению с медицинскими отходами класса «В» организуется в соответствии с требованиями к работе с возбудителями 1–2 групп патогенности, требованиями по санитарной охране территории и профилактике туберкулеза.

10.6. Выбор метода обеззараживания (дезинфекции) отходов осуществляется при разработке схемы сбора и удаления отходов.

10.7. Вывоз необеззараженных и недеформированных отходов класса «В» за пределы территории противотуберкулезной медицинской организации не допускается. Для этого специальное оборудование размещают на территории противотуберкулезной медицинской организации в соответствии с требованиями санитарного законодательства Российской Федерации.

10.8. Отходы класса «В» подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции) физическими методами: термическими, микроволновыми, радиационными и другими, разрешенными для использования в условиях медицинской организации.

10.9. Физический метод обеззараживания отходов класса «В», включающий воздействие водяным насыщенным паром под избыточным давлением, высокой температурой, радиационным, электромагнитным излучением, применяется при наличии специального оборудования — установок для обеззараживания медицинских отходов.

10.10. Применение химических методов дезинфекции допускается только для обеззараживания пищевых отходов и выделений больных (моча, кал, рвотные массы), не содержащих мокроты и плеврального экссудата больных туберкулезом, а также отделяемого свищей всех локализаций.

10.11. Отходы класса «В» собирают непосредственно в местах их образования в одноразовую мягкую (пакеты) или твердую (непрокальваемую) упаковку (контейнеры) красного цвета или имеющую красную маркировку. Выбор упаковки зависит от морфологического состава отходов. Жидкие биологические отходы, использованные одноразовые колющие (режущие) инструменты и другие изделия медицинского

назначения помещают в твердую (непрокальваемую) влагостойкую герметичную упаковку (контейнеры).

10.12. Мягкая упаковка (одноразовые пакеты) для сбора отходов класса «В» должна быть закреплена на специальных стойках (тележках) или контейнерах.

10.13. После заполнения пакета не более чем на 3/4 сотрудник, ответственный за сбор отходов в данном медицинском подразделении, с соблюдением требований биологической безопасности завязывает пакет или закрывает с использованием бирок-стяжек или других приспособлений, исключающих высыпание отходов класса «В». Твердые (непрокальваемые) емкости закрываются крышками.

10.14. Перемещение отходов класса «В» за пределами подразделения осуществляется в специальных промаркированных закрытых герметичных емкостях.

10.15. При окончательной упаковке отходов класса «В» для удаления их из подразделения одноразовые емкости (пакеты, баки) с отходами класса «В» маркируются надписью «Отходы. Класс В» с нанесением названия организации, подразделения, даты и фамилии ответственного за сбор отходов.

10.16. Медицинские отходы класса «В» в закрытых одноразовых емкостях помещают в специальные контейнеры и хранят в помещении для временного хранения медицинских отходов, имеющихся в каждом подразделении.

10.17. Накопление и временное размещение необеззараженных отходов класса «В» осуществляется отдельно от отходов других классов в специальных помещениях, исключающих доступ посторонних лиц.

10.18. Допускается временное размещение отходов класса «В» в специальных герметичных емкостях, размещенных в подсобных помещениях в течение не более 24 ч. При хранении отходов класса «В» более 24 ч используется холодильное оборудование. Применение холодильного оборудования, предназначенного для накопления отходов, для других целей не допускается.

10.19. Применение технологий утилизации, в том числе с сортировкой отходов, возможно только после предварительного аппаратного обеззараживания отходов класса «В» физическими методами. Не допускается использование вторичного сырья, полученного из медицинских отходов, для изготовления товаров детского ассортимента, материалов и изделий, контактирующих с питьевой водой и пищевыми продуктами, изделиями медицинского назначения.

10.20. Термическое уничтожение медицинских отходов класса «В» может осуществляться как децентрализованным способом (инсинераторы или другие установки термического обезвреживания, установленные на территории учреждения), так и централизованным способом (мусоросжигательный завод).

10.21. Захоронение обезвреженных отходов класса «В» на полигоне допускается только при изменении их товарного вида (измельчение, спекание, прессование и т. д.) и невозможности их повторного применения.

10.22. Временное размещение и накопление патологоанатомических и органических отходов классов «В» (удаленные органы, ткани больных туберкулезом, трупы лабораторных животных, зараженных туберкулезом) осуществляется отдельно от отходов других классов в специальных помещениях, исключающих доступ посторонних лиц. При хранении более 24 ч используется низкотемпературное холодильное оборудование. Применение холодильного оборудования, предназначенного для накопления отходов, для других целей не допускается.

10.23. Патологоанатомические и органические операционные отходы класса «В» подлежат кремации (сжиганию) или захоронению на кладбищах в специальных могилах на специально отведенном участке кладбища в установленном порядке.

10.24. Обеззараживание и уничтожение медицинских иммунобиологических препаратов, используемых в противотуберкулезных медицинских организациях (вакцины БЦЖ, БЦЖ-М), туберкулина, диаскинтеста и других осуществляют в соответствии с требованиями санитарного законодательства Российской Федерации к обеспечению безопасности иммунизации и правил обращения с медицинскими иммунобиологическими препаратами.

10.25. Уничтожению подлежат непригодные к применению препараты с истекшим сроком годности, при нарушении режима «холодовой цепи», при нарушении целостности ампул (флаконов), при наличии ампул (флаконов) с неясной или стертой маркировкой, при изменении внешних свойств, не обозначенных в инструкции (наличие хлопьев, инородных предметов, изменение цветности, прозрачности), забракованные серии, остатки препаратов во вскрытых ампулах и флаконах после проведения профилактических прививок, диагностических проб и т. д.

10.26. Перед обеззараживанием растворами химических веществ все ампулы и флаконы вскрывают. Вскрытые ампулы и флаконы с остатками туберкулина помещаются в специальные маркированные емкости с дезинфицирующим раствором в туберкулоцидной концентрации.

10.27. Живая противотуберкулезная вакцина (БЦЖ, БЦЖ-М), а также флаконы и ампулы, содержащие ее остатки, после дезинфекции подвергаются обработке в режиме стерилизации любым из методов (автоклавирование, воздействие химических веществ, воздушная стерилизация и др.).

10.28. Для учета медицинских отходов класса «В» ведутся следующие документы:

- технологический журнал учета отходов класса «В» в структурном подразделении, в котором ежедневно указывается количество единиц упаковки каждого вида отходов;
- технологический журнал учета медицинских отходов участка по обращению с отходами, в котором ежедневно указывается количество единиц, принятых на обеззараживание (утилизацию), и обеззараженных единиц упаковки;
- технологический журнал организации, в котором указывается количество вывозимых единиц упаковки и/или вес отходов, а также сведения об их вывозе с указанием организации, производящей вывоз;
- документы, подтверждающие вывоз и обезвреживание отходов, выданные специализированными организациями, осуществляющими транспортирование и обезвреживание отходов;
- акты на уничтожение непригодных медицинских иммунобиологических препаратов.

10.29. При сборе, транспортировке, накоплении, обеззараживании, утилизации медицинских отходов требуется строгое соблюдение техники безопасности и производственной санитарии при работе с биосубстратами, химическими веществами, аппаратами под давлением (при использовании соответствующей аппаратуры), электроаппаратурой, колющими, режущими инструментами и др. При сборе отходов запрещается:

- вручную разрушать, разрезать отходы класса «В», в том числе использованные системы для внутривенных инфузий, в целях их обеззараживания;
- снимать вручную иглу со шприца после его использования, надевать колпачок на иглу после инъекции;
- пересыпать (перегружать) неупакованные отходы класса «В» из одной емкости в другую;
- утрамбовывать отходы классов «В»;
- осуществлять любые операции с отходами без перчаток или необходимых средств индивидуальной защиты и спецодежды;
- использовать мягкую одноразовую упаковку для сбора острого медицинского инструментария и иных острых предметов;
- устанавливать одноразовые и многоразовые емкости для сбора отходов на расстоянии менее 1 м от нагревательных приборов.

10.30. К работам по обращению с отходами не допускаются лица в возрасте моложе 18 лет, не привитые против вирусного гепатита В, не прошедшие инструктаж по технике безопасности и производственной санитарии.

11. Изоляционно-ограничительные мероприятия [5, 7, 10]

11.1. Целью изоляционно-ограничительных мероприятий является предотвращение передачи туберкулезной инфекции между пациентами ПМО путем разделения потоков пациентов с различной степенью эпидемической опасности (когортная изоляция), а также разобщение и изоляция особо восприимчивых лиц от явных или потенциальных источников инфекции (протективная изоляция).

11.2. Для обеспечения изоляционно-ограничительных мероприятий стационарные отделения противотуберкулезных учреждений должны соответствовать требованиям, предъявляемым к инфекционным отделениям для госпитализации больных с воздушно-капельными инфекциями.

11.3. Вновь строящиеся и реконструируемые противотуберкулезные стационары должны быть представлены 1–2-местными боксами (полубоксами), в которых находятся пациенты независимо от их статуса относительно бактериовыделения с момента поступления и до выписки.

11.4. Независимо от архитектурно-планировочных решений, в стационарных отделениях ПМО организуется режим палатной изоляции, предусматривающий проведение всех лечебно-диагностических процедур и манипуляций, не требующих применения специальной стационарной аппаратуры непосредственно в палате (боксе). Забор материалов для исследования, инъекции, внутривенные инфузии, ингаляции, раздача лекарств, массаж, перевязки, консультации специалистов и др. проводятся в палате (боксе). Кормление, гигиенические процедуры, уход также осуществляются непосредственно в палате (боксе).

11.5. Принцип когортной изоляции заключается в формировании относительно однородных потоков (когорт) пациентов. Поскольку степень эпидемической опасности пациента определяется наличием (или отсутствием) бактериовыделения, основным признаком формирования когорты являются результаты бактериологического исследования (в том числе микроскопия) мокроты.

11.6. Лица с подозрением на туберкулез, поступающие на госпитализацию, должны иметь результаты микроскопического обследования, предоставляемого ЛПУ общей лечебной сети. Во всех случаях, когда статус пациента относительно бактериовыделения не определен, меры профилактики должны быть такими же, как при контакте с бактериовыделителем.

11.7. Пациенты, переведенные из соматических стационаров ОЛС, до установления диагноза размещаются в диагностических боксах.

11.8. При решении вопроса о целесообразности и сроках круглосуточного стационарного лечения

больных туберкулезом следует руководствоваться индивидуальными особенностями пациентов с учетом клинических, социальных и эпидемиологических показаний.

11.9. Внутри когорты бактериовыделителей учитывается давность заболевания (вновь поступившие пациенты, не получавшие этиотропного лечения и получающие этиотропное лечение пациенты), особенности клинического течения заболевания (положительная динамика заболевания и неэффективная терапия, нарастающие признаки деструкции легочной ткани).

11.10. Впервые выявленные больные, не имеющие признаков деструкции в легочной ткани и бактериовыделения, не требующие круглосуточного стационарного лечения (по медицинским, социальным и эпидемиологическим показаниям), должны преимущественно лечиться в условиях дневного стационара противотуберкулезного учреждения.

11.11. Пациенты, прошедшие интенсивную фазу лечения, имеющие положительную динамику заболевания, подтвержденную клиническими, лабораторными, инструментальными методами исследований, нормальную переносимость химиотерапии, лица без бактериовыделения, должны преимущественно лечиться в условиях дневного стационара противотуберкулезного учреждения.

11.12. Изоляция может быть прекращена при стойком отрицательном анализе мокроты (микроскопия и культуральная диагностика).

11.13. Пациенты, выделяющие возбудитель, обладающий множественной и широкой лекарственной устойчивостью, подлежат изоляции в отдельные боксы, а в крупных противотуберкулезных учреждениях в боксы, находящиеся в составе отделений для лечения больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

11.14. Больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на заболевание туберкулезом медицинская помощь должна оказываться амбулаторно в кабинетах противотуберкулезной помощи для больных ВИЧ-инфекцией ЛПМО, в условиях стационара — в боксированных отделениях инфекционного стационара или специализированных по ВИЧ-инфекции отделениях противотуберкулезной медицинской организации.

11.15. Иммунокомпромиссанные пациенты, лица, обладающие повышенной восприимчивостью к инфекции и риску возникновения перекрестной туберкулезной инфекции (онкологические, гематологические больные, пациенты, страдающие сахарным диабетом, беременные, лица, получающие генно-инженерные препараты и др.), госпитализируются при наличии клинических показаний к круглосуточному стационарному лечению. При необходимости госпитализации данные категории пациентов подлежат протективной изоляции в боксы с целью предотвращения

контактов с другими пациентами противотуберкулезного учреждения.

11.16. Изоляции по эпидемиологическим показаниям подлежат пациенты с признаками активизации туберкулезного процесса на фоне проводимого лечения, а также в случае неэффективного лечения, при резком изменении лекарственной чувствительности возбудителя, при изменении генетического профиля возбудителя или выделении смешанных культур микобактерий. Данные состояния должны расцениваться как подозрения на экзогенную внутрибольничную суперинфекцию, требующие детального клинико-эпидемиологического расследования и проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий.

11.17. В хирургических туберкулезных отделениях изоляции в отдельную палату подлежат пациенты с гнойно-септическими внутрибольничными инфекциями. Пациенты с инфекцией любой локализации, независимо от срока ее возникновения, вызванной метициллин(оксациллин)-резистентным золотистым стафилококком или ванкомицинрезистентным энтерококком, подлежат изоляции в боксированные палаты. При работе с данной категорией больных персонал должен соблюдать правила контактной изоляции:

- при входе в палату персонал надевает респиратор, спецодежду, перчатки и снимает их при выходе;
- предметы ухода, а также стетоскоп, термометр и др. используются только для данного пациента;
- перевязка пациента проводится в палате;
- при входе и выходе из палаты персонал обрабатывает руки спиртосодержащим кожным антисептиком;
- после выписки пациента и проведения заключительной дезинфекции проводится санитарно-бактериологическое обследование объектов окружающей среды (в палате);
- заполнение палаты проводится после получения удовлетворительных результатов санитарно-бактериологических исследований.

11.18. Пациенты с острым инфекционным заболеванием подлежат госпитализации в специализированный стационар (отделение), в случае невозможности перевода (по жизненным показаниям или из-за срочного оперативного вмешательства) — изоляции в отдельную палату.

11.19. Консультации врачей-специалистов, инструментальные диагностические исследования у амбулаторных пациентов проводятся за пределами стационарных подразделений противотуберкулезных учреждений, на базе поликлиник ОЛС, поликлинических подразделений диспансеров.

11.20. Режим работы диагностических кабинетов противотуберкулезного стационара (эндоскопиче-

ского, врача-стоматолога, отоларинголога, кабинеты функциональной диагностики, спирографии, рентгенологического, гинекологического и др.) организуется таким образом, чтобы исключить одновременное посещение диагностических кабинетов пациентами с различной степенью эпидемической опасности. В начале рабочей смены осуществляется прием пациентов, не являющихся бактериовыделителями. Режим работы кабинетов должен быть синхронизирован. Время ожидания у кабинета должно быть максимально сокращено, что обеспечивается организацией предварительной записи и планированием исследований.

11.21. Запрещаются посещения противотуберкулезных учреждений стационарного типа амбулаторными пациентами с неустановленным диагнозом туберкулеза, с неизвестным статусом относительно бактериовыделения, с неизвестным статусом относительно ВИЧ-инфекции. Время нахождения пациента в помещении ПМО должно быть максимально коротким.

11.22. Все процедуры, связанные с индуцированием кашля (сбор мокроты, ингаляции, спирометрия, бодиплетизмография, эндоскопические исследования и др.), как в стационарных, так и в амбулаторных противотуберкулезных учреждениях проводятся в специально отведенных для этого помещениях с отрицательным давлением воздуха, в которых производительность вентиляционной системы обеспечивает не менее 10–12-кратный обмен воздуха в час.

11.23. Проведение плановых манипуляций, сопровождающихся индукцией кашля у больных-бактериовыделителей, должно быть ограничено и определяться клиническими показаниями. Назначение процедур должно быть документально обосновано в истории болезни (неэффективность проводимого лечения, подготовка к хирургическому лечению и др.).

11.24. Пациенты должны оставаться в кабинетах или специальных помещениях до прекращения выделения мокроты и кашля. Входить в кабину или помещение персоналу или другим пациентам разрешается только по завершении обеззараживания воздуха путем бактерицидного ультрафиолетового облучения или другими устройствами обеззараживания воздуха в соответствующих режимах.

11.25. Для снижения риска перекрестной аппаратно-контактной передачи микобактерий через контактированную наркозно-дыхательную аппаратуру используются специальные бактериальные фильтры (складчатые гидрофобные фильтры однократного применения), а также расходные материалы (дыхательные контуры, загубники, маски, емкости для сбора экссудата, дренажные и ирригационные системы и др.) однократного пользования.

Список литературы

1. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
2. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».
4. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
5. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».
6. Методические рекомендации МР 2.2.9.2242-07 «Гигиенические и эпидемиологические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих работы, связанные с риском возникновения инфекционных заболеваний», утвержденные 16.08.2007 г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г. Онищенко.
7. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Акимкин В.Г., Фролова Н.В., Мясникова Е.Б., Волченков Г.В., Проньков В.А., Наголкин А.В. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях. Руководство / под ред. Л.С. Федоровой. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. — Гл. 1. — С. 8–40.
8. Приказ Минздрава РФ от 6 августа 2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций».
9. СП 1.1.2193-07 (Изменения и дополнения № 1 к санитарным правилам «Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. СП 1.1.1058-01»).
10. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная 06.11.2011 г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Г.Г. Онищенко.
11. СанПиН 2.1.2.2646-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию, содержанию и режиму работы прачечных».
12. Постановление Минтруда России от 24.10.2002 № 73 (ред. от 20.02.2014) «Об утверждении форм документов, необходимых для расследования и учета несчастных случаев на производстве, и положения об особенностях расследования несчастных случаев на производстве в отдельных отраслях и организациях».
13. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».
14. Методические указания МУ 3.3.2.1761-03 «Порядок уничтожения непригодных к использованию вакцин и анатоксинов».

Bibliography

1. Federalnyj zakon ot 30.03.1999 g. № 52-FZ «O sanitarno-epidemiologicheskom blagopoluchii naseleniya». (rus)
2. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizacijam, osushhestvlyayushhim medicinskuyu deyatelnost» SanPiN 2.1.3.2630-10. (rus)
3. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.2.3114-13 «Profilaktika tuberkuleza». (rus)
4. Prikaz Minzdrava RF ot 21.03.2003 N 109 «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznyx meropriyatij v Rossijskoj Federacii». (rus)
5. Prikaz Minzdrava RF ot 15 noyabrya 2012 g. N 932n «Ob utverzhenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshhi bolnym tuberkulezom». (rus)
6. Metodicheskie rekomendacii MR 2.2.9.2242-07 «Gigienicheskie i epidemiologicheskie trebovaniya k usloviyam truda medicinskix rabotnikov, vpolnyayushhix raboty, svyazanye s riskom vozniknoveniya infekcionnyx zabolevanij», utverzhdennye 16.08.2007 g. Rukovoditelem Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka G.G. Onishhenko. (rus)
7. Fedorova L.S., Yuzbashev V.G., Popov S.A., Puzanov V.A., Sevastyanova E.V., Akimkin V.G., Frolova N.V., Myasnikova E.B., Volchenkov G.V., Pronkov V.A. Nagolkin A.V. Sistema infekcionnogo kontrolya v protivotuberkuleznyx uchrezhdeniyax. Rukovodstvo / pod red. L.S. Fedorovoj. — M.-Tver: OOO «Izdatelstvo «Triada», 2013. — Gl. 1. — S. 8–40. (rus)
8. Prikaz Minzdrava RF ot 6 avgusta 2013 g. N 529n «Ob utverzhenii nomenklatury medicinskix organizacij». (rus)
9. SP 1.1.2193-07 (Izmeneniya i dopolneniya № 1 k sanitarnym pravilam «Organizaciya i provedeniye proizvodstvennogo kontrolya za soblyudeniem sanitarnyx pravil i vpolneniem sanitarno-protivoepidemicheskix (profilakticheskix) meropriyatij. SP 1.1.1058-01»). (rus)
10. Nacionalnaya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyx s okazaniem medicinskoj pomoshhi, utverzhdennaya 06.11.2011g. Rukovoditelem Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelya i blagopoluchiya cheloveka G.G. Onishhenko. (rus)
11. SanPiN 2.1.2.2646-10 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu, sodержaniyu i rezhimu raboty prachechnyx». (rus)
12. Postanovlenie Mintruda Rossii ot 24.10.2002 N 73 (red. ot 20.02.2014) «Ob utverzhenii form dokumentov, neobdimyx dlya rassledovaniya i ucheta neschastnyx sluhaev na proizvodstve, i polozheniya ob osobennostyax rassledovaniya neschastnyx sluhaev na proizvodstve v otdelnyx otraslyax i organizacijax». (rus)
13. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy SanPiN 2.1.7.2790-10 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k obrashheniyu s medicinskimi otxodami». (rus)
14. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.2.1761-03 «Poryadok unichtozheniya neprigodnyx k ispolzovaniyu vakcin i anatoksinov». (rus)

Поступила в редакцию 02.11.2015 г.

УДК 616.7-002.5

Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения

А.Ю. Мушкин, А.А. Першин, Н.А. Советова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России

Bone and joint tuberculosis in children: algorithms for diagnosis and principles for treatment

A.Yu. Mushkin, A.A. Pershin, N.A. Sovetova

St.-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

Настоящая публикация представляет собой адаптированный для журнала вариант учебного пособия, утвержденного Методическим советом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, протокол № 4 от 05.12.2014 г., и опубликованного в 2015 г. в виде совместного издания ФГБУ СПб НИИФ и ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Представлены дифференцированные по формам и локализациям поражения критерии клинической и лучевой диагностики туберкулеза костей и суставов у детей, а также принципы их комплексного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез костей и суставов, химиотерапия туберкулеза, хирургическое лечение, дети, спондилит, остеомиелит, осложнения вакцинации БЦЖ

Summary

This publication is an adopted variant previously published tutorial «Bone and joint tuberculosis in children: diagnosis and principles for treatment». The tutorial was approved by methodical council of the North-Western State Medical University (NWSMU) for publication, protocol № 4, 05/12/2014, and was published as a joint edition of Science-research institute of phthisiopulmonology, St.-Petersburg (SPbB NIIPh) and NWSMU, 2015.

The text presents as the criteria for clinical and radiologic diagnosis for bone and joint tuberculosis (BJTB) in children as the principles for combined treatment. The criteria are separately described for different forms and locations of BJTB.

Keywords: tuberculosis, bone and joint tuberculosis, TB chemotherapy, surgical treatment, children, spondylitis, osteitis, BCG-vaccine complication

Введение

Туберкулез костей и суставов (син. костно-суставной туберкулез) — специфический первично-хронический остеомиелит; инфекционное поражение костей и суставов, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis complex*, вклю-

чая *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* и *M. bovis*, в том числе вакцинный штамм *M. bovis* BCG). Морфологическая основа заболевания — гранулематозно-некротическое воспаление.

Особенностью туберкулеза костей и суставов является низкий уровень бактериологической доказательности диагноза: культуральными методами

M. tuberculosis complex выделяется не более чем в 28% гистологически установленных случаев; уровень подтверждения повышается в 2,5 раза при использовании молекулярно-генетических методов диагностики. Около 25% костных туберкулезных поражений у детей представляют собой проявления генерализованного процесса, 75% протекают в виде изолированных поражений. Среди невакцинальных поражений скелета 80% представляют распространенные процессы в позвоночнике и крупных суставах; более половины выделенных у таких пациентов культур *M. tuberculosis* имеют множественную лекарственную устойчивость [1].

Частота костных осложнений БЦЖ-вакцинации в Российской Федерации колеблется от 6 до 8 случаев на 100 тыс. вакцинированных новорожденных, что соответствует мировой статистике; почти 90% из них — локальные очаговые формы (оститы).

Классификация

Согласно МКБ-10 туберкулез костей и суставов соответствует коду **A18.0**, костные осложнения противотуберкулезной вакцинации — коду **Y58.0**. Осложнения и последствия заболевания могут кодироваться в других разделах МКБ (коды В, М и др.) по ведущему клиническому синдрому — ортопедическому (деформации, контрактуры), неврологическому (полные и неполные пlegии), дегенеративному и т. д.

Распространенность, осложнения, характер течения и фазы активности костно-суставного туберкулеза у детей определяют в соответствии с рабочей схемой клинической классификации внелегочного туберкулеза СПб НИИФ (2003) (таблица) [2].

Диагностика

Рекомендации ВОЗ (2011) предполагают два уровня доказательности диагноза «туберкулез костей и суставов» [3]. Диагноз считают:

- «**установленным, но не доказанным**» в случаях, когда он бактериологически не подтвержден и базируется на клинических, анамнестических, лучевых данных и морфологическом обнаружении в материале из патологического очага специфических для туберкулеза изменений;
- «**доказанным**» в случаях, когда в материале из патологического очага (зоны деструкции кости/сустава, абсцесса, свища) **любым** бактериологическим методом (см. ниже) идентифицируют *M. tuberculosis complex*.

Традиционно диагностика туберкулеза костей и суставов основывается на установлении факта инфицирования *M. tuberculosis* и доказательстве специфического поражения опорно-двигательного аппарата.

Однако установление факта инфицирования не является **валидным (адекватным) методом** доказательства специфичности костной патологии **и не имеет решающего значения** при установлении/исключении соответствующего диагноза.

К признакам, которые могут выявляться при туберкулезе костей и суставов, относятся:

- проявления хронической интоксикации: утомляемость, слабость, потливость, субфебрильная температура; микрополиадения; одышка, частые респираторные инфекции в анамнезе и т. д.;
- увеличение размеров и кальцинация лимфатических узлов средостения, инфильтраты в ткани легких;
- изменения клинических анализов крови — увеличение числа лимфоцитов, повышение СОЭ;
- результаты кожных диагностических тестов:
 - туберкулиновых (tuberculin skin tests, TST) — RM 2TE, градуированной пробы. Гиперергические реакции рассматривают как подтверждение активной туберкулезной инфекции; нормергические и отрицательные реакции **не исключают** наличия и активности специфического процесса в организме;
 - диаскинтеста, основанного на местной реакции на введение антигенов ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов *M. tuberculosis* и *M. bovis*, не содержащихся в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и в нетуберкулезных микобактериях;
 - IGRA (interferon gamma release assay) тестах — T-SPOT, ELISPOT, QuantiFERON количественной оценки освобождения интерферона-гамма (INF-γ) в ответ на введение антигенов ESAT6 и CFP10.

Диагностика специфического поражения костей и суставов основывается на локальной клинической диагностике, лучевой визуализации, морфологической и бактериологической идентификации. Общие признаки заболевания — боль, ограничение движений, деформация (конечности, сустава, позвоночника) (рис. 1, а), отек (рис. 1, б), — могут быть выражены в разной степени. Специфическая особенность процесса — склонность к формированию свищей и абсцессов, в том числе после хирургических вмешательств (рис. 1, в, г).

Органоспецифичные клинические проявления:

- **туберкулезного остита (остеомиелита):** локальный отек, объемные параоссальные образования (безболезненные или малоболезненные, с признаками флуктуации и гиперемией), часто — без изменений общего статуса;

Таблица

Клиническая классификация туберкулеза костей и суставов

Клинические формы заболевания	Стадии активного прогрессирующего заболевания	Осложнения активного процесса			Остаточные изменения (специфические)	Последствия
		воспалительные (специфические)	ортопедические	общие хирургические, неврологические и нейротрофические		
Туберкулезный остит (остеомиелит)	I — первичный ограниченный неосложненный очаг (остит) в пределах кости или ее сегмента (эпифиза, метафиза и т. д.); II — прогрессирующий неосложненный остит в пределах кости; III — прогрессирующий осложненный остит с абсцессами, свищами, реактивным (неспецифическим!) артритом; IV — прогрессирующий остит с тотальным разрушением сегмента кости	Абсцессы, свищи	Деформации костей и конечностей. Реактивный артрит. Контрактура. Патологические переломы и др. Изменения длины сегмента конечности	Болевой синдром	Обызвествленные абсцессы мягких тканей. Ограниченные обызвествленные костные очаги	Деформации костей. Изменение длины (укорочение, удлинение) сегмента конечности
Туберкулезный артрит: а) остеоартрит	I — околоуставной остит; II — прогрессирующий остеоартрит с ограниченным поражением одной кости; ограниченный синовит; III — прогрессирующий остеоартрит с распространенным поражением костей, образующих сустав; распространенный синовит; IV — тотальное разрушение сустава	Абсцессы, свищи	Деформации конечностей и суставов (варусная, вальгусная и т. д.). Нестабильность сустава — вывих, подвывих. Тугоподвижность сустава	Болевой синдром	Обызвествленные абсцессы мягких тканей и ограниченные костные очаги	Посттуберкулезный артроз. Контрактура. Подвывих и вывих. Нестабильность сустава
б) синовит	—	Абсцессы, свищи	Деформации, нестабильность, вывих, подвывих, тугоподвижность сустава	Болевой синдром	Хронический синовит	Посттуберкулезный артроз; контрактура, нестабильность, подвывих и вывих сустава
Туберкулезный спондилит	I — первичный остит; II — прогрессирующий остит в пределах тела позвонка; III — прогрессирующий остит, осложненный околопозвоночными абсцессами (свищами); ограниченный или распространенный прогрессирующий спондилит без или с околопозвоночными абсцессами; IV — прогрессирующий спондилит с тотальным разрушением одного или нескольких позвонков	Абсцессы, свищи	Деформации позвоночника (патологический кифоз, лордоз, сколиоз, смешанные). Нестабильность позвоночника	Болевой синдром Миело-(радикуло-)патия: парезы, параличи, нарушения функций органов. Пролежни	—	Деформации позвоночника. Нестабильность позвоночника. Парезы, параличи. Нарушения функций тазовых органов
Туберкулезный тендовагинит*	—	Абсцессы, свищи мягких тканей	Контрактура, тугоподвижность	—	—	Контрактура, тугоподвижность

* Тендовагинит включен в классификацию в соответствии с МКБ-10.



а



б



в



г

Рис. 1. Клинические проявления туберкулеза костей и суставов: а — деформация позвоночника при туберкулезном спондилите; б — деформация сустава при туберкулезном артрите голеностопного сустава; в — хроническая гранулирующая рана при туберкулезе малоберцовой кости; г — свищ-язва при туберкулезном поражении грудины

умеренный суставной синдром без существенного уменьшения объема и болезненности движений в суставах; нарушение опорности конечности;

- **туберкулезного артрита (остеоартрит, синовит):** боли при пассивных и активных движениях в суставе; суставной синдром — отек, контрактура и тугоподвижность;
- **туберкулезного спондилита:** чаще одноплоскостная (кифоз) деформация позвоночника; неврологические нарушения (парезы — в 40% наблюдений, грубые параличи — в 12%).

Лучевая визуализация. В соответствии с иерархией информативности визуализации костной патологии УЗИ рассматривают как метод скрининга вви-

ду высокой субъективности; рентгенографию — как наиболее доступный метод с ограничениями из-за скиалогического эффекта; КТ — как оптимальный метод визуализации костей, суставов и их разрушений; МРТ — как оптимальный метод визуализации мягких тканей, абсцессов и структур центральной нервной системы.

Критерии лучевой диагностики:

- **очаг деструкции** в длинных трубчатых костях чаще локализуется в эпиметафизах (рис. 2), реже — изолированно в эпифизе или метафизе. Среди плоских костей чаще поражаются грудина и ребра (рис. 3), среди губчатых — таранная и пяточная кости (рис. 4);



а



б

Рис. 2. Очаг деструкции в эпиметафизе большеберцовой кости (обозначен стрелками) с секвестрами



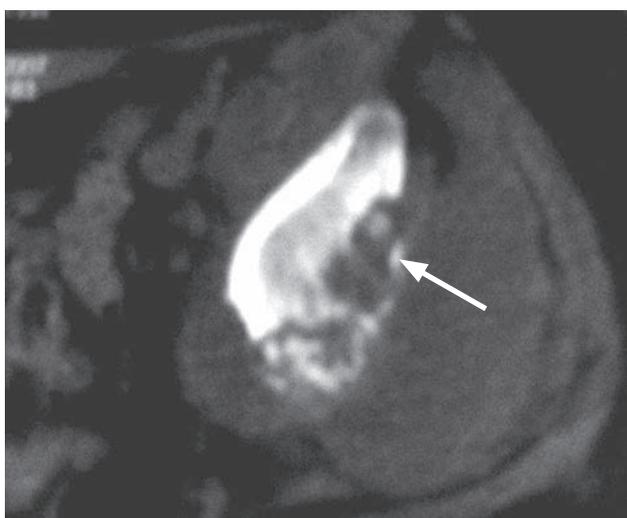
а



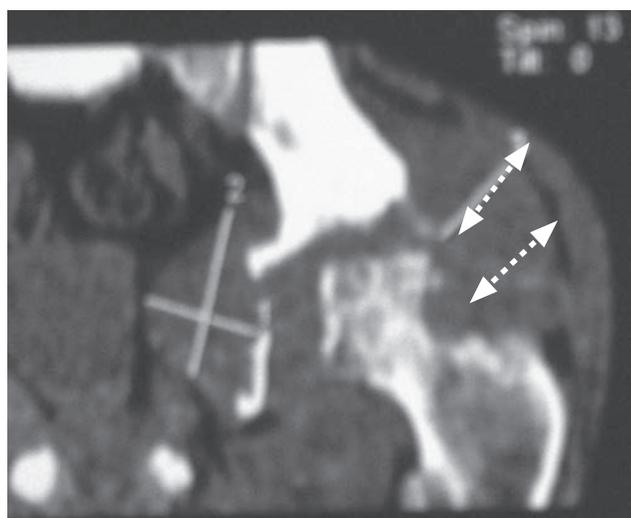
б

Рис. 3. Туберкулезный остит грудины (а) и ребра (б): а — аксиальный срез КТ: очаг деструкции в грудины с секвестром по задней поверхности (обозначен сплошной стрелкой) и отеком мягких тканей по передней поверхности прилежащего ребра (обозначен прерывистой стрелкой); б — 3D КТ: деструкция переднего отдела костной части IV ребра слева

Рис. 4. Туберкулезный остит пяточной кости. Субтотальный полициклический очаг деструкции на фоне реактивного склероза, занимающий практически всю пяточную кость

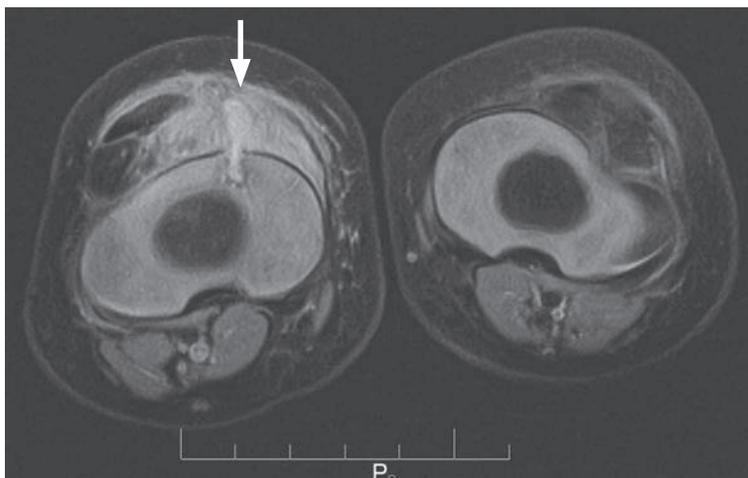


a

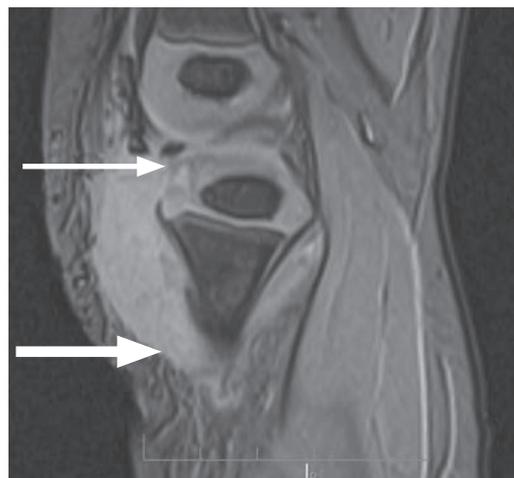


б

Рис. 5. Туберкулез тазобедренного сустава. Деструкция тела подвздошной кости (*a*) и проксимального отдела бедренной кости (*б*) (обозначены односторонней стрелкой) с параартикулярными объемными образованиями (обозначены двусторонними стрелками)



a



б

Рис. 6. БЦЖ-хондрит проксимального эпифиза большеберцовой кости с формированием абсцесса голени. Аксиальный (*a*) и сагиттальный (*б*) МРТ-срезы. Поражение хряща и свищевой ход отмечены узкими стрелками, нижний край абсцесса — толстой стрелкой

- **деструкция суставных поверхностей** (рис. 5, а, б), в том числе изолированная деструкция хряща (хондрит) (рис. 6);
- **параоссальные** (параартикулярные, паравертебральные) **образования** (абсцессы, свищи) (см. рис. 5, б, рис. 7, 8);
- расширение суставной щели и параартикулярный отек (характерны для артрита) (рис. 9);
- **деструкция тел позвонков** с формированием **кифоза** (см. рис. 8).



Рис. 7. Туберкулез ребра. Деструкция ребра с паракостальным объемным образованием с жидким содержимым

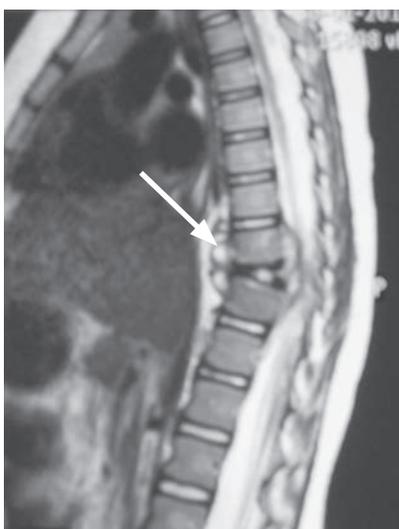
Дифференциальная диагностика. С учетом ведущих клинических синдромов туберкулез костей и суставов у детей дифференцируют с:

- **деструктивными поражениями скелета:** хроническими воспалительными инфекционными и аутоиммунными поражениями — артритами, остеомиелитами, опухолями костей;
- **заболеваниями, протекающими с формированием деформаций** опорно-двигательного аппарата, в том числе с врожденными пороками развития скелета, посттравматическими изменениями;
- **дегенеративно-дистрофическими поражениями** суставов (артрозы) и позвоночника (остеохондроз), включая остеохондропатии, ишемические некрозы костей и т. д.

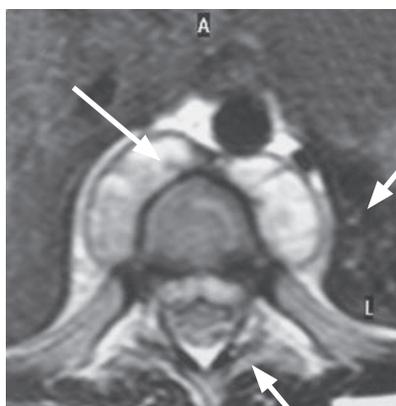
Патоморфологическое исследование [2]. Для подтверждения диагноза «костно-суставной туберкулез» проводят цитологическое исследование содержимого (отделяемого) из свищей, пунктатов патологических очагов, биопсии мягких тканей, трепан-биопсии костных очагов. Для гистологического исследования используют любой тканевой материал, полученный при соскобе, биопсии или операции.

Бактериологические исследования используют для верификации диагноза [4]:

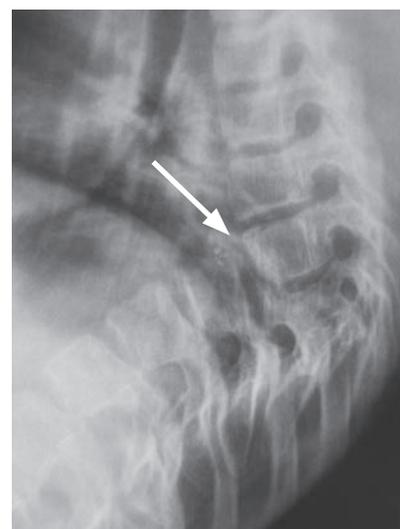
- микроскопия с окраской по Цилю–Нильсену для обнаружения кислотоустойчивых бактерий (КУБ);
- люминесцентная микроскопия с окраской аурмином О;
- посев на жидкие (Bactec MGit) и твердые среды (Иенсена–Левенштейна, Финна);



а



б



в

Рис. 8. Разрушение позвонка с формированием паравертебрального и эпидурального абсцессов (а, б); разрушение трех позвонков с формированием грубого кифоза и паравертебрального обызвествленного абсцесса (в) (абсцессы обозначены стрелками)

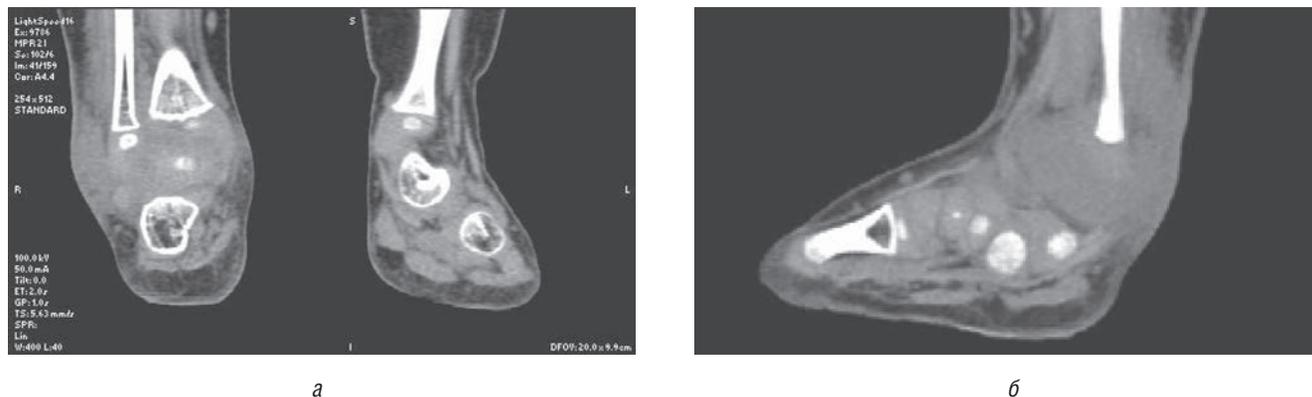


Рис. 9. Расширение щели правого голеностопного сустава у ребенка с синовиальной формой артрита

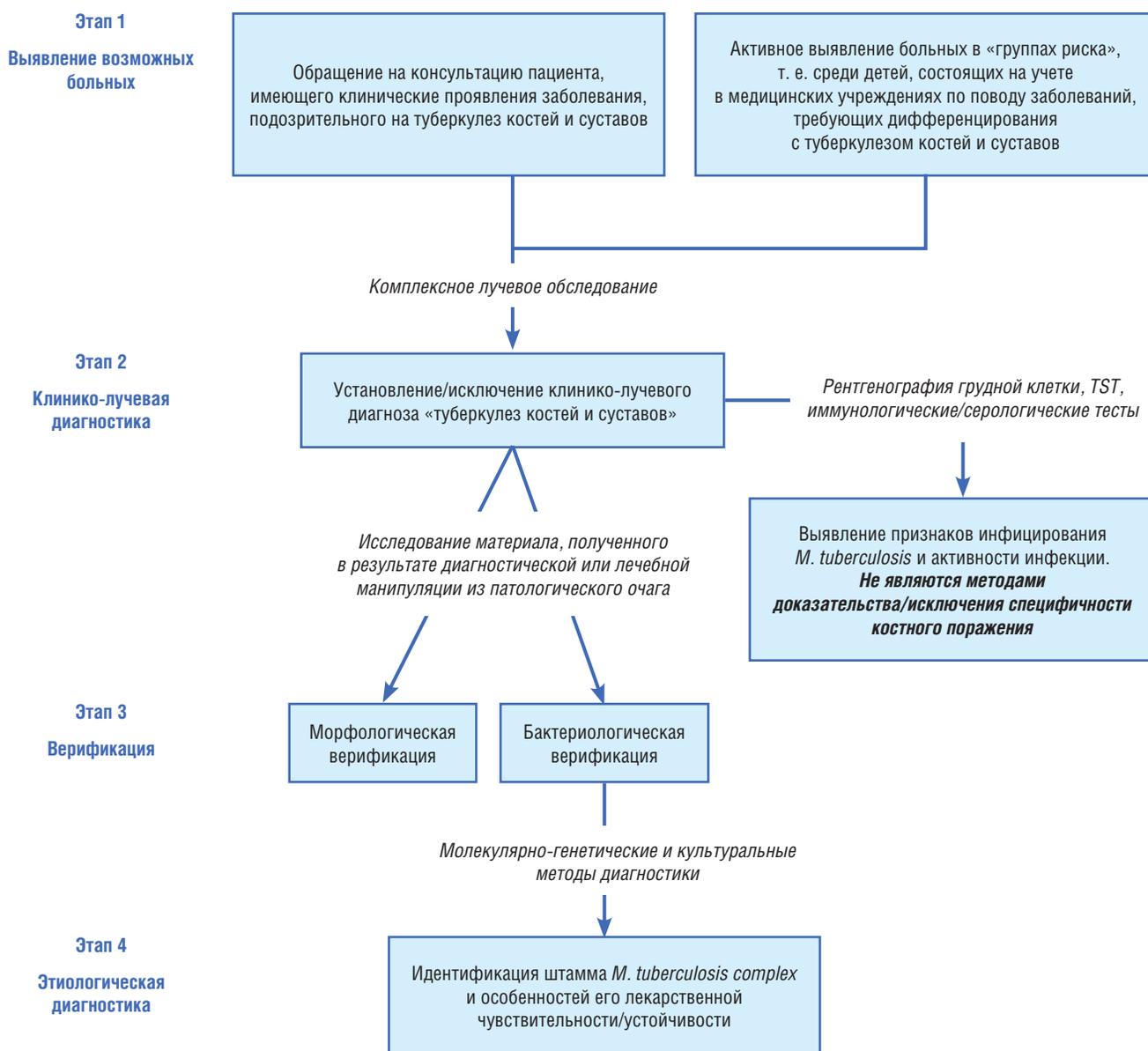


Рис. 10. Алгоритм этапной диагностики и верификации туберкулеза костей и суставов у детей

- молекулярно-генетическая диагностика, включающая сполиготипирование, полимеразно-цепную реакцию (ПЦР), а также тестирование генов, ответственных за лекарственную устойчивость микобактерий.

Таким образом, алгоритм диагностики туберкулеза костей и суставов у детей складывается из ряда этапов, представленных на рис. 10.

Принципы лечения туберкулеза костей и суставов у детей

1. Комплексная противотуберкулезная химиотерапия (ПТХТ) проводится по режимам и схемам, определенным нормативными документами (Приказ № 109 Минздрава; Клинические рекомендации по химиотерапии туберкулеза; Клинические рекомендации по химиотерапии туберкулеза у детей) в соответствии с установленной лекарственной чувствительностью микобактерий. ПТХТ начинают при установлении диагноза. Длительность этиотропной терапии в *предоперационном периоде* определяется сроком, необходимым для организации перевода ребенка в специализированное отделение хирургии костно-суставного туберкулеза у детей. После операции терапию продолжают на фоне реабилитационно-восстановительного лечения. Особенностью ПТХТ при поствакцинальных костных осложнениях является исключение *пиразинамида* из схем лечения ввиду естественной устойчивости вакцинного штамма к этому препарату.

2. Хирургическое лечение активного костно-суставного туберкулеза у детей проводят в соответствии с принципами радикальной, радикально-восстановительной и реконструктивной хирургии. Особенности операций **у детей**:

- основные пластические материалы для замещения очаговых дефектов костей — донорская аллокость и небиологические резорбируемые биокомпозитные материалы (гидроксиапатит, би- и трикальцийфосфат, медицинские марки сульфата кальция) [8];
- костную пластику метаэпифизарных дефектов осуществляют с отдельным заполнением дефектов эпифиза и метафиза;
- при активных туберкулезных артритах, даже при обширных разрушениях, не проводят резекцию суставов;
- при реконструкции суставов обязательно восстанавливают внутрисуставные соотношения, выполняя одновременно либо вторым этапом корригирующие параартикулярные остеотомии;
- при туберкулезном спондилите многоэтапные комбинированные радикальные реконструк-

тивно-корригирующие операции выполняют, по возможности, одновременно (одна хирургическая сессия);

- обязательный компонент вмешательства при спондилите — инструментальная коррекция и фиксация деформации [5–7];
- стабилизацию позвоночника (передний спондилодез, задняя фиксация) проводят с использованием как костных ауто- и аллотрансплантатов, так и опорных небиологических конструкций.

3. Восстановительное лечение и двигательную реабилитацию начинают сразу после хирургического вмешательства. Ортезирование и аппаратное лечение позволяет сократить период послеоперационной иммобилизации при туберкулезных оститах до 2–3 нед, при артритах (в зависимости от варианта реконструкции) — от нескольких дней до 2–3 мес, при спондилите с инструментацией позвоночника — до 5–7 дней.

В отсроченном периоде лечение осуществляют в специализированных профильных федеральных и региональных санаториях и восстановительно-реабилитационных центрах, где одновременно проводят фазу продолжения противотуберкулезной химиотерапии.

При парезах, параличах, нарушении тазовых функций проводят направленное комплексное нейрореабилитационное лечение.

P.S.! Особенности диагностики и лечения туберкулеза костей и суставов у детей, страдающих иммунодефицитными состояниями

1. Туберкулез костей и суставов у детей, имеющих первичные иммунодефицитные состояния, прежде всего недостаточность INF- γ IL-12, и хроническую гранулематозную болезнь (ХГБ), а также получающих иммуносупрессорную терапию по поводу онкологических и аутоиммунных заболеваний, может не сопровождаться типичными клиническими, лучевыми и морфологическими проявлениями болезни.
2. Диагностика и лечение костно-суставного туберкулеза у детей с иммунодефицитными состояниями проводится индивидуально с учетом типа иммунодефицита.
3. При INF- γ IL-12 иммунодефиците в комплекс лечения вводят целевую иммунозаместительную терапию препаратами интерферона-гамма.
4. При хронической гранулематозной болезни в качестве патогенетической терапии применяют антибактериальные препараты широкого спектра действия, иммунозаместительную терапию, по показаниям — трансплантацию костного мозга.

Прогноз

При своевременной диагностике и адекватном комплексном лечении, проводимом в специализированной клинике, полное излечение достигается в 99% случаев туберкулеза костей и суставов. Нерадикальные операции в подавляющем большинстве приводят к хроническому течению процесса, в том числе до 60% — к формированию ятрогенных свищей.

Клинически значимые анатомические последствия туберкулеза длинных трубчатых костей (деформации, укорочения) в зависимости от пораженного отдела развиваются с частотой от 3% (проксимальный отдел плечевой кости) до 30% (проксимальный отдел бедренной кости) в сроки от 4 до 12 лет после основной операции. После туберкулезных артритов почти в половине случаев излечение сопровождается ограничением объема движений в суставах и контрактурами.

Список литературы

1. Мушкин А.Ю., Малярова Е.Ю., Маламашин Д.Б., Оттен Т.Ф., Соловьева Н.С. 14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей // Медицинский альянс. — 2013. — № 2. — С. 49–52.
2. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. — СПб.: Элбис-СПб, 2008. — 544 с.
3. Лечение туберкулеза. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения. — 4-е изд. ВОЗ на русском языке. — 2011. — 184 с.
4. Потапова Ю.С., Оттен Т.Ф., Малярова Е.Ю., Вишнеvский Б.И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей BCG-оститов у детей // Туб. и болезни легких. — 2011. — № 7. — С. 24–29.
5. Мушкин А.Ю., Евсеев В.А., Першин А.А. Направленная хирургическая коррекция грубых шейно-грудных кифозов у детей // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: мат-лы I Конгресса Ассоциации «Национальная ассоциация фтизиатров». — СПб., 2012. — С. 161–162.
6. Мушкин А.Ю., Першин А.А., Евсеев В.А., Коваленко К.Н. Особенности хирургической стабилизации позвоночника у детей при туберкулезном спондилите, осложненном грубым кифозом // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 11. — С. 46–50.
7. Першин А.А., Мушкин А.Ю., Новиков В.В. Влияние протяженной задней инструментальной фиксации на рост позвонков после хирургической коррекции грубых кифозов у детей // Хирургия позвоночника. — 2009. — № 1. — С. 25–30.
8. Мушкин М.А., Першин А.А., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю. Сравнительный рентгенологический анализ остеопарации после радикально-восстановительных операций, проведенных с использованием различных пластических материалов у детей с деструктивными поражениями костей // Гений ортопедии. — 2012. — № 1. — С. 102–105.

Bibliography

1. Mushkin A.Yu., Malyarova E.Yu., Malamashin D.B., Otten T.F., Soloveva N.S. 14-letnij monitoring bakteriologicheskoy verifikacii tuberkuleza kostej i sustavov u detej // Medicinskij alyans. — 2013. — N 2. — S. 49–52. (rus)
2. Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu / pod red. Yu.N. Levasheva i Yu.M. Repina. — SPb.: Elbi-SPb, 2008. — 544 s. (rus)
3. Lechenie tuberkuleza. Rekomendacii Vsemirnoj organizacii zdravooxraneniya. — 4-e izdanie VOZ na russkom yazyke. — 2011. — 184 s. (rus)
4. Potapova Yu.S., Otten T.F., Malyarova E.Yu., Vishnevskij B.I. Bakteriologicheskaya diagnostika i identifikaciya vozбудitelej BCG-ostitov u detej // Tub. i bolezni legkix. — 2011. — N 7. — S. 24–29. (rus)
5. Mushkin A.Yu., Evseev V.A., Pershin A.A. Napravlennaya xirurgicheskaya korrekciya grubyx shejno-grudnyx kifozov u detej // Materialy I Kongressa Associacii «Nacionalnaya asociaciya ftiziatrov» — «Aktualnye problemy i perspektivy razvitiya protivotuberkuleznoj sluzhby v Rossijskoj Federacii». — SPb., 2012. — S. 161–162. (rus)
6. Mushkin A.Yu., Pershin A.A., Evseev V.A., Kovalenko K.N. Osobennosti xirurgicheskoy stabilizacii pozvonochnika u detej pri tuberkuleznom spondilite, oslozhnennom grubym kifozom // Problemy tuberkuleza i boleznej legkix. — 2006. — N 11. — S. 46–50. (rus)
7. Pershin A.A., Mushkin A.Yu., Novikov V.V. Vliyanie protyazhennoj zadnej instrumentalnoj fiksacii na rost pozvonkov posle xirurgicheskoy korrekcii grubyx kifozov u detej // Xirurgiya pozvonochnika. — 2009. — N 1. — S. 25–30. (rus)
8. Mushkin M.A., Pershin A.A., Kirillova E.S., Mushkin A.Yu. Sravnitelnyj rentgenologicheskij analiz osteoparacii posle radikalno-vosstanovitelnyx operacij, provedennyx s ispolzovaniem razlichnyx plasticheskix materialov u detej s destruktivnymi porazheniyami kostej // Genij ortopedii. — 2012. — N 1. — S. 102–105. (rus)

Поступила в редакцию 09.07.2015 г.

УДК 061.3

Третья районная научно-практическая конференция «Организация работы противотуберкулезной службы в Пушкинском районе»

А.Л. Чужов

Пушкинский противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург

The third regional scientific practical conference «Organization of TB services in the Pushkin district»

A.L. Chuzhov

Pushkin TB Dispensary

© А.Л. Чужов, 2015 г.

Резюме

7 октября 2015 г. на базе СПб ГБУЗ «Пушкинский ПТД» состоялась Третья районная научно-практическая конференция «Организация работы противотуберкулезной службы в Пушкинском районе: вопросы качества оказания медицинской помощи». В организации конференции принимал участие Отдел здравоохранения администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга. В работе конференции участвовали сотрудники СПб НИИ фтизиопульмонологии, представители медицинских учреждений Пушкинского района. Содействие и помощь в организации и проведении конференции оказала администрация Пушкинского района.

Summary

The third regional scientific practical conference «Organization of TB services in the Pushkin district: questions of the quality of medical care» was held on October 7, 2015 on the basis of St. Petersburg health care facility «Pushkin TB Dispensary». The conference was attended by members of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, representatives of medical institutions of the Pushkin district, Health Department of the Administration of the Pushkin district of St. Petersburg, medical institutions members.

7 октября 2015 г. на базе СПб ГБУЗ «Пушкинский ПТД» (главный врач — В.В. Козлов) состоялась Третья районная научно-практическая конференция «Организация работы противотуберкулезной службы в Пушкинском районе: вопросы качества оказания медицинской помощи». В организации конференции принимал участие Отдел здравоохранения администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга (начальник — Д.А. Павлович).

В работе конференции участвовали сотрудники СПб НИИ фтизиопульмонологии, предста-

вители медицинских учреждений Пушкинского района, всего 106 человек, из них 3 профессора. Содействие и помощь в организации и проведении конференции оказала администрация Пушкинского района.

На заседаниях конференции заслушано 14 докладов, из них 9 — сотрудников Пушкинского ПТД (ППТД). Открыл конференцию начальник отдела здравоохранения Пушкинского района Д.А. Павлович. В центре внимания участников конференции находились вопросы управления качеством оказания медицинской

помощи (КМП) больным туберкулезом, организация ранней диагностики туберкулеза, взаимодействия ЛПУ и противотуберкулезной службы, повышения эффективности диагностики туберкулеза у детей в Пушкинском районе.

С большим интересом были заслушаны доклады сотрудников СПб НИИ фтизиопульмонологии профессора Б.М. Ариэля и руководителя отдела фтизиопульмонологии д-ра мед. наук А.А. Старшиновой (рисунок), раскрывающие роль клинико-анатомических конференций в повышении КМП и пути увеличения эффективности диагностики туберкулеза у детей в современных условиях.

Проблема организации ранней диагностики туберкулеза на фоне сопутствующей патологии нашла отражение в докладе заместителя начальника отдела здравоохранения Пушкинского района М.А. Пивоварова.

Результаты работы амбулаторно-поликлинического отделения и роль дифференциально-диагностической комиссии Пушкинского района в оказании помощи больным с заболеваниями органов дыхания смешанной и неясной этиологии обобщил А.В. Деревянко, зав. амбулаторно-поликлиническим отделением ППТД.

Вопросы организации контроля и управления КМП в Пушкинском ПТД с точки зрения заместителей главного врача ППТД по клинико-экспертной работе и по медицинским вопросам отражены в докладах Н.Н. Мироновича и А.Л. Чужова. Также была представлена книга «Сборник документов Пушкинского ПТД» объемом 908 страниц, подготовленная коллективом авторов и предназначенная для врачей и медицинских сестер Пушкинского ПТД. В сборник вошли приказы и распоряжения главного врача, стандарты и протоколы оказания ме-



Рисунок. Доклад А.А. Старшиновой (СПб НИИФ) на тему: «Возможности повышения эффективности диагностики туберкулеза у детей в современных условиях»

дицинской помощи, научно-практические работы сотрудников.

Доклад иерея А. Антонова был посвящен отношению к смерти с точки зрения Русской православной церкви.

Ряд докладов был посвящен путям повышения КМП в медсестринском деле (В.А. Борисова), применению современных методов диагностики (М.Н. Демиденко, Л.Н. Барина) и лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя (М.М. Назаренко, М.С. Павленко).

Закрыв конференцию заместитель начальника отдела здравоохранения Пушкинского района М.А. Пивоваров. В своем выступлении он высказал надежду на то, что и другие ЛПУ Пушкинского района поддержат уже установившуюся традицию проведения подобных конференций, нацеленных на повышение КМП при различных нозологических формах и на различных этапах оказания медицинской помощи жителям Пушкинского района.

Поступила в редакцию 27.11.2015 г.

УДК 614.2:613.846

Инициативы по организации помощи в отказе от потребления табака

П.К. Яблонский, О.А. Суховская

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Минздрава России

Initiatives to help in smoking cessation

P.K. Yablonsky, O.A. Sukhovskaya

St. Petersburg Research Institute of the Phthisopulmonology of the Russian Ministry of Health

© П.К. Яблонский, О.А. Суховская, 2015 г.

Резюме

Представлен обзор выступлений на заседании Круглого стола, посвященного обсуждению порядка и стандартов оказания медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака. Круглый стол был проведен 19 ноября 2015 г. в рамках конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. Представлена резолюция, принятая участниками Круглого стола.

Ключевые слова: табакокурение, порядок оказания помощи, организация помощи в отказе от курения

Summary

The article provides an overview of the meetings of the Round Table at Congress of the National Association of tuberculosis specialists which held 19 November 2015 year. There was a discussion on the problems of the organization help in smoking cessation (procedure and standards of care). Presented the resolution adopted by the participants of the Round Table.

Keywords: tobacco smoking, procedure and standards of care, organization of smoking cessation

Введение

В связи с принятым законом «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (ФЗ № 15) от 23.02.2013 г., в котором прописана необходимость оказания «гражданам медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака» в медицинских учреждениях в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, на основе стандартов медицинской помощи и в соответствии с порядком оказания медицинской помощи (ст. 17 ФЗ № 15), 19 ноября 2015 г., во Всемирный день отказа от

курения, в рамках IV Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров состоялся Круглый стол по обсуждению проектов порядка оказания медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака.

В начале заседания Главный торакальный хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации и Президент Национальной ассоциации фтизиатров профессор П.К. Яблонский подчеркнул, что курение — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых, онкологических и бронхолегочных заболеваний, которые преобладают в структуре смертности в РФ. При этом токсичные компоненты табачного дыма, воздействуя на все органы и ткани человека, приводят к ухудшению работы клеток, снижению защитных свойств слизистой оболочки

бронхиального дерева, изменению функции иммунокомпетентных клеток [1, 2]. Даже при инфекционных заболеваниях токсичные компоненты табачного дыма способствуют увеличению заболеваемости и ухудшению результатов лечения. В частности, исследование в Индии ($n=2609$) показало, что риск развития туберкулеза у курящих был выше в 2,6 раза (ДИ 2,0–3,6) по сравнению с некурящими [3]. Кроме того, при регулярном курении у многих курящих формируется табачная зависимость — хроническое рецидивирующее заболевание, требующее оказания медицинской помощи, включающей (самостоятельно или в сочетании) рекомендацию врача или медицинского работника, когнитивно-поведенческую и лекарственную терапию.

В докладах участников Круглого стола отмечено, что потребление табака создает значительное экономическое бремя для государства и общества в виде прямых расходов на лечение заболеваний, связанных с табакокурением, а также не прямых расходов, связанных с преждевременной смертностью, инвалидностью и снижением производительности труда, вызванных табакокурением. Для Российской Федерации проблема отказа от табакокурения особенно актуальна в связи с широкой распространенностью потребления табака: согласно исследованию GAST (2009 г.) в России курит 39,1% взрослого населения (43,9 млн человек), в том числе 60,2% мужчин и 21,7% женщин [4].

Понимая важность решения проблемы, собравшиеся в Санкт-Петербурге эксперты обсудили проекты порядка оказания медицинской помощи, включая профилактику, диагностику, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, а также стандарты лечения табачной зависимости.

В заседании приняли участие: Главный специалист Министерства здравоохранения по торакальной хирургии, Президент Национальной ассоциации фтизиатров, директор СПбНИИФ Минздрава России, профессор П.К. Яблонский; эксперт по внутренним болезням Израйла А. Бронштейн; руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ Минздрава России, член Координационного совета по борьбе против табака при Министерстве здравоохранения РФ, д-р биол. наук О.А. Суховская; директор ГКУЗ НЦО «Региональный центр медицинской профилактики», Главный внештатный специалист по профилактической медицине Новосибирского округа М.Л. Фомичева; заместитель заведующего Центра профилактики и лечения табакокурения (филиала) МНПЦ наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы, канд. мед. наук В.И. Лыков; Главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой Центр медицинской профилактики», д-р мед. наук О.Ю. Кутумова; начальник сектора здорового образа жизни Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга

О.Г. Сироткин; заместитель Главного врача СПб ГБУЗ МНД-1 О.Б. Романчук; директор фонда «Здоровье и развитие», д-р соц. наук Е.В. Дмитриева, руководители и сотрудники Центров здоровья и кабинетов профилактики, сотрудники наркологических диспансеров, научно-исследовательских институтов и медицинских вузов.

На заседании был представлен опыт Новосибирска и Новосибирской области, где специалисты по профилактической медицине возглавили борьбу с табакокурением. Для оказания помощи в отказе от курения были организованы кабинеты (в составе отделений медицинской профилактики, в стационарах, в наркологических кабинетах) и школы отказа от курения с обучением оказанию помощи в отказе от курения медицинских работников этих учреждений, проводились консультации по отказу от курения в кабинетах семейного консультирования. За последние годы школы отказа от курения посетили более 10 тысяч курящих, при этом более 42% стали некурящими. Разработка и внедрение комплексной программы «Медицинские учреждения, свободные от табака» с включением законодательного и административного регулирования полного запрета курения на территории, повышение информированности сотрудников о внедрении политики бездымного учреждения и защиты от табачного дыма, профилактика и коррекция синдрома эмоционального выгорания у сотрудников, формирование целевых групп и оказание помощи сотрудникам в отказе от потребления табака, а также обучение и методическое обеспечение сотрудников в оказании услуг населению в преодолении потребления табака позволили добиться значительных успехов и одобрения мер, направленных на снижение вредного воздействия табачного дыма на персонал, пациентов и посетителей.

В докладе О.Ю. Кутумовой представлена организация медицинской помощи при отказе от курения в медицинских организациях Красноярского края. Сразу после выхода Федерального закона № 15 в Красноярском крае были приняты следующие законодательные акты: закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака в Красноярском крае» от 27 июня 2013 г. № 4-1475; закон от 12.02.2015 г. № 8-3144 «О внесении изменений в закон края «Об административных правонарушениях», Постановление Правительства Красноярского края от 3 июля 2014 г. № 270-п о создании Координационного совета в сфере охраны здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака, Порядок взаимодействия Министерства здравоохранения Красноярского края с территориальными органами федеральных органов исполнительной власти по вопросам применения законодательства в

сфере охраны здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака в Красноярском крае (2014), Порядок создания и функционирования телефонной «горячей линии» для приема обращений граждан и юридических лиц по вопросам нарушения законодательства в сфере охраны здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака (Постановление Правительства Красноярского края от 25 июня 2014 г. № 253-п). Красноярским краевым Центром медицинской профилактики совместно с кафедрой внутренних болезней № 2 Красноярского государственного медицинского университета разработан пилотный проект по оказанию медицинской помощи при отказе от курения лицам, страдающим табачной зависимостью и находящимся на лечении в краевой клинической больнице. Проект поддержан Министерством здравоохранения Красноярского края и профинансирован из средств Красноярского территориального фонда ОМС. Десятки тысяч курящих были проконсультированы и получили лечение (при необходимости) в ЛПУ Красноярского края. Более того, был издан приказ Министерства здравоохранения Красноярского края (от 06.07.2015 г. № 424), в котором отмечена необходимость организовать лечение табачной зависимости больным с хроническими неинфекционными заболеваниями и туберкулезом в рамках утвержденных финансовых средств с утверждением перечня медицинских учреждений, которым рекомендовано организовать лечение табачной зависимости, вести мониторинг оказания медицинской помощи, осуществлять преемственность с амбулаторной службой по передаче пациентов, прошедших лечение по поводу табачной зависимости в стационаре, для дальнейшего наблюдения и лечения в центры здоровья в отделения (кабинеты) медицинской профилактики.

Вместе с тем не все вопросы оказания медицинской помощи решены. В частности, как подчеркнула Ольга Юрьевна Кутумова, необходимо ускорить принятие порядков и стандартов оказания медицинской помощи по отказу от курения; разработать программу, стимулирующую медицинских работников к отказу от курения.

В.И. Лыков представил взгляд психиатра-нарколога на проблему отказа от табакокурения и лечение табачной зависимости, в частности, необходимость этапности оказания помощи. В соответствии со ст. 32 Закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. к видам медицинской помощи относятся: первичная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь; скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь; паллиативная медицинская помощь.

Как и любой другой вид помощи, лечение табачной зависимости может оказываться вне медицинской организации; амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения); в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения); стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение). Показана система оказания медицинской помощи лицам с табачной зависимостью на примере города Москвы, в которой выделены специализированная медицинская помощь лицам с сопутствующими наркологическими и психическими расстройствами; специализированная медицинская помощь лицам с сопутствующими заболеваниями внутренних органов; помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи; телефонные, интернет и другие службы помощи в отказе от курения; само- и взаимопомощь. Врачи центра активно сотрудничают и с Консультативным телефонным центром помощи в отказе от потребления табака (8 (800) 200-0-200). Владимир Иванович выступил с предложением о разработке клинических рекомендаций, которые должны стать платформой для развития соответствующих направлений в медицинской отрасли. Чрезвычайно важно, чтобы порядок и стандарты медицинской помощи разрабатывались и принимались с самым широким привлечением профессионального сообщества, с участием экспертов, имеющих опыт оказания помощи и лечения табачной зависимости в Российской Федерации при консолидированном взаимодействии врачей всех специальностей.

В докладе О.А. Суховской был представлен опыт работы Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, организованного Министерством здравоохранения Российской Федерации для обеспечения населения России бесплатным доступным телефонным консультированием при отказе от курения. За 2011–2015 гг. в центр обратились свыше 80 тысяч курящих, многие из которых отказались от курения. По мнению экспертов ВОЗ, телефонное консультирование является самым эффективным видом помощи по критерию «стоимость — эффективность» и обязательным компонентом антитабачных программ в странах, добивающихся снижения табакокурения. В докладе были показаны роль и место телефонного консультирования в системе оказания помощи в отказе от курения и предложено включить в порядок и стандарты оказания помощи в отказе от табакокурения этот вид помощи.

Е.В. Дмитриева проинформировала о работе информационно-образовательного сервиса бросаем-курить.рф, который был запущен в июле 2015 г. для

курящих, согласных на получение СМС-сообщений, информирующих о методах отказа от курения. Она выступила с предложением о включении в образовательные программы для врачей обучения медицинской помощи в отказе от потребления табака, при этом такое обучение могло бы осуществляться и дистанционно посредством дистанционных обучающих программ, вебинаров.

В заключение первой части заседания, на которой были представлены имеющиеся в настоящее время в Российской Федерации виды помощи в отказе от курения, эксперт из Израиля А. Бронштейн поделился опытом организации системы оказания помощи при отказе от табакокурения в Израиле. В 2000 г. правительство Израиля приняло закон, требующий от Минздрава делать ежегодный доклад о состоянии курения, который включает: распространенность курения среди различных групп населения; усилия, направленные на снижение уровня курения; образование пациентов и понимание методов лечения; инвестиции табачных компаний в рекламу и количество проданных изделий; доклады из городов по усилиям в борьбе с курением; анализ данных стоимости курения для здравоохранения и новые публикации специалистов страны по вопросам табакокурения. В 2009 г. создана бесплатная для населения телефонная служба помощи в отказе от курения, которая доказала свою эффективность и была включена в государственную программу помощи в отказе от курения с 85% возмещением стоимости лекарственной терапии при получении месячного телефонного консультирования (6 консультаций). В 2010 г. Чампикс (Varenicline) и Zyban (Bupropion) были включены в Национальную программу борьбы с курением, при этом каждый курильщик, принимающий участие в программе групповой поддерживающей терапии (бесплатный вид помощи для населения), получал 85% скидку на приобретение лекарства. В 2011 г. Специальный правительственный комитет по снижению ущерба от курения поставил цель добиться снижения табакокурения до 14% к 2020 г. за счет увеличения налога на табачные изделия, запрета курения в общественных местах, лечения табачной зависимости и повышения общественного сознания. В заключение Александр Бронштейн подчеркнул, что все врачи используют наиболее эффективные средства: совет и рекомендации по отказу от курения лечащего врача, направление на групповые занятия (в структурах здравоохранения, аналогичных Центрам здоровья) и на телефонное консультирование в течение первого месяца отказа специалистами, прошедшими обучение по отказу от курения. Дополнительных кабинетов помощи в отказе от курения нет, так как это требует и дополнительных финансовых ресурсов. Взаимодействие врача, консультантов телефонного центра и специалистов, ведущих групповые

занятия, позволяет как добиться ежегодного снижения распространенности табакокурения, так и увеличить число лиц, отказавшихся от табака (от 22% до 72% в зависимости от использования лекарственной терапии).

После дискуссии и обсуждения ключевых аспектов порядка оказания помощи в отказе от потребления табака итоги обсуждения на Круглом столе подвел Петр Казимирович Яблонский, подчеркнувший необходимость взаимодействия специалистов различных областей медицины. Принята резолюция со следующими предложениями.

- О необходимости создания междисциплинарной рабочей группы экспертов с целью имплементации положений ФЗ № 15 от 23.02.2013 г. «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» для разработки клинических рекомендаций и междисциплинарного порядка медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака. Оказание такой помощи может базироваться на уже имеющихся ресурсах: Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, центров здоровья, лечебно-профилактических учреждений. Состав рабочей группы целесообразно формировать по предложениям Главных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации по наркологии, профилактической медицине, торакальной хирургии и Главных специалистов по другим профилям заболеваний, заинтересованных в разработке порядка и стандартов помощи в отказе от табакокурения и имеющих опыт оказания такой помощи.
- О включении в порядок и стандарты медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, телефонную консультативную помощь (проактивную поддержку в течение первого месяца отказа), доказавшую свою эффективность и востребованность в Российской Федерации и осуществляемую специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.
- О включении в порядок и стандарты медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, дистанционной первичной медико-санитарной и специализированной помощи, осуществляемой с использованием интернет-каналов связи, внедряемых в настоящее время в систему здравоохранения Российской Федерации.

Список литературы

1. Li X., Wang J., Cao J., Ma L., Xu J. Immunoregulation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on the Chronic Cigarette Smoking-Induced Lung Inflammation in Rats // Biomed. Res. Int. — 2015. — 932923. doi: 10.1155/2015/932923.
2. Li H., Yang T., Ning Q., Li F., Chen T., Yao Y., Sun Z. Cigarette smoke extract-treated mast cells promote alveolar macrophage infiltration and polarization in experimental chronic obstructive pulmonary disease // Inhal. Toxicol. — 2015. — Dec.; Vol. 27 (14). — P. 822–831. doi: 10.3109/08958378.2015.1116644.
3. Gajalakshmi V., Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: population-based case-control study // Int. J. Epidemiol. — 2009. — Aug.; Vol. 38 (4). — P. 1018–1025. doi: 10.1093/ije/dyp225.
4. Global Adult Tobacco Survey/Russian Federation, 2009. — 171 p.
5. URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gats-russian_countryreport.pdf.

Bibliography

1. Li X., Wang J., Cao J., Ma L., Xu J. Immunoregulation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on the Chronic Cigarette Smoking-Induced Lung Inflammation in Rats // Biomed. Res. Int. — 2015. — 932923. doi: 10.1155/2015/932923.
2. Li H., Yang T., Ning Q., Li F., Chen T., Yao Y., Sun Z. Cigarette smoke extract-treated mast cells promote alveolar macrophage infiltration and polarization in experimental chronic obstructive pulmonary disease // Inhal. Toxicol. — 2015. — Dec.; Vol. 27 (14). — P. 822–831. doi: 10.3109/08958378.2015.1116644.
3. Gajalakshmi V., Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: population-based case-control study // Int. J. Epidemiol. — 2009. — Aug.; Vol. 38 (4). — P. 1018–1025. doi: 10.1093/ije/dyp225.
4. Global Adult Tobacco Survey/Russian Federation, 2009. — 171 p.
5. URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gats-russian_countryreport.pdf.

Поступила в редакцию 02.12.2015 г.


Диаскинтест®

Generium
Туберкулез


**ТЕСТ,
КОТОРОМУ
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$)*.

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$)*.

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

На правах некоммерческой рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
тел./факс +7 (495) 988-47-94

УДК 616.24-002.5+616.98:578.828:614.2

Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера

А.К. Иванов¹, Е.В. Шевырева², Н.А. Скрынник², Н.А. Турсунова²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России;

² Противотуберкулезный диспансер № 12 Адмиралтейского района, Санкт-Петербург

Treatment of patients with tuberculosis and HIV infection in the day care Hospital of tuberculosis Dispensary

A.K. Ivanov¹, E.V. Shevyreva², N.A. Skrynnik², N.A. Tursunova²

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Russian Ministry of Health;

² TB dispensary № 12 of Admiralteyskiy district, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

В исследовании представлены данные пятилетнего наблюдения за 424 больными с активным туберкулезным процессом, которые лечились в дневном стационаре (ДС) противотуберкулезного диспансера (ПТД). Проведен сравнительный анализ между больными (97) микст-инфекцией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) и больными туберкулезом (327). Госпитализация в ДС ПТД у больных микст-инфекцией обусловлена не столько проведением основного курса лечения (42,3%) (как больных туберкулезом — 74,9%), сколько продолжением лечения после стационара (47,4%) и ожиданием очереди до поступления в стационар (9,3%). Больные микст-инфекцией в 4 раза чаще страдали туберкулезом ВГЛУ (18,6% против 4,9%), и у них чаще выявлялись маркеры хронических вирусных гепатитов (82,5% против 4,9%). Больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией оказались наиболее социально дезадаптированными, а эффективность лечения их на одну треть меньше, чем у больных туберкулезом. Дневной стационар позволяет увеличить длительность контролируемой терапии даже по сравнению со стационаром (137,7±9,07 вместо 88,6±12,4 дня; p<0,001).

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, дневной стационар

Summary

Patients (424) have active TB process and were treated in the day hospital (DH) of TB dispensary. The comparative analysis of patients with co-infection (TB and HIV infection) (97) and patients with tuberculosis (327) is carried out. Hospitalization of patients with co-infection is caused not so much by holding the main course of treatment (42.3%) as of TB patients (74.9%), as a continuation of treatment after hospital (47.4%) and the expectation of the queue before entering the hospital. Patients with a co-infection 4 times more often had tuberculosis of lymphatic nodes of the chest (18.6 of % against 4.9%) and to their thicket markers of chronic virus hepatitis (82.5% against 4.9%) are revealed. Between patients with the co-infection were many persons with social problems, and efficiency of treatment is one third less than in patients with tuberculosis. The day hospital allows to increase duration of controlled therapy even in comparison with a hospital (137.7±9.07 against 88.6±12.4 days; p<0,001).

Keywords: tuberculosis, AIDS, day hospital

Введение

Увеличение заболеваемости туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией отмечено с 2004 г., доля ВИЧ-позитивных больных туберкулезом в гражданском секторе здравоохранения достигла 6,0%, а с учетом пенитенциарных учреждений доля таких больных соответствует 6,8% [1].

В период структурных преобразований медицинской помощи населению важным условием реформирования здравоохранения России является внедрение ресурсосберегающих «стационарзамещающих технологий» [2]. Создание отделений и палат дневного пребывания при противотуберкулезных диспансерах становится перспективным направлением в организации контролируемого лечения больных туберкулезом [3]. В то же время число больных активным туберкулезом, которые отказываются от стационарного лечения, ежегодно увеличивается, и основной причиной этого являются социально-экономические условия [4]. Ранние выписки из стационара у больных микст-инфекцией обусловлены их асоциальным поведением и низкой приверженностью к лечению, что, несомненно, влияет на эффективность лечения туберкулеза у этой группы больных [5]. Социально значимые заболевания, к которым относятся венерические болезни, расстройства психики и наркозависимость, регистрируются у больных микст-инфекцией в 60–70% случаев [6].

Больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев страдают и другими инфекционными заболеваниями, особенно часто хроническими вирусными гепатитами (до 80%), которые снижают эффективность лечения туберкулеза и ухудшают прогноз болезни [7–10].

Материалы и методы исследования

За пятилетний период в дневном стационаре (ДС) ПТД № 12 получили лечение 424 больных туберкулезом с активным процессом. В работе проведен срав-

нительный анализ между больными с активным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (97), которые составили основную группу (ОГ) больных, и ВИЧ-негативными больными с активным туберкулезом (327), вошедшими в группу сравнения (ГС).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что число больных с впервые выявленным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Адмиралтейском районе Санкт-Петербурга увеличилось в 4,9 раза (табл. 1). В то же время за этот период только в 3 раза увеличилось число больных активным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди лиц, находящихся под наблюдением в I и II группах диспансерного учета.

Следует отметить, что в дневном стационаре впервые выявленные пациенты (I ГДУ) составили большинство как в ОГ (76,3%), так и в ГС (83,8%). В то же время среди больных с хроническим течением туберкулеза (II ГДУ) больных ТБ и ВИЧ-инфекцией оказалось в 1,7 раза больше.

Как следует из табл. 2, ДС стал местом проведения полного основного курса противотуберкулезной терапии только у 42,3% больных ОГ, в то время как больные ГС (74,9%) достоверно чаще направлялись в дневной стационар для проведения основного курса лечения ($p < 0,001$). Важно отметить, что 47,4% больных ОГ продолжили основной курс лечения в ДС после туберкулезной больницы. В ГС доля таких больных составила только одну пятую часть (21,7%), что оказалось в 2,2 раза меньше, чем среди больных ОГ ($p < 0,01$). При этом больные ОГ в половине (47,8%) случаев лечились в стационаре меньше 2 мес и были выписаны из больницы в связи с самовольным прекращением лечения. Это обусловлено как низким социальным статусом этих больных, так и слабой приверженностью к лечению. В то же время в ГС доля больных туберкулезом, пролечившихся в стационаре менее 2 мес, оказалась в 4,2 раза ниже и составила только 11,3%, что достоверно меньше по сравнению с ОГ больных ($p < 0,03$).

Таблица 1

Доля больных микст-инфекцией (туберкулез + ВИЧ-инфекция) среди больных активным туберкулезом в Адмиралтейском районе СПб (2006–2012 гг.)

Параметр	2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		2010 г.		2011 г.		2012 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом	3	3,4	12	16,4	14	17,5	6	16,7	6	8,3	11	11,8	14	21,5
Доля больных ВИЧ-инфекцией среди больных активным туберкулезом (I и II ГДУ)	11	4,6	20	8,8	22	10,1	21	14,0	21	10,2	24	11,4	48	18,1

Таблица 2

Больные активным туберкулезом основной группы и группы сравнения, направленные на лечение в дневной стационар ПТД № 12 (2007–2011 гг.)

Основная цель направления в дневной стационар	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=327)		Все больные (n=424)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Проведение основного курса лечения (ОКЛ)	41	42,3	245	74,9	286	67,5
Продолжение ОКЛ после стационара или санатория	46	47,4	71	21,7	117	27,6
ОКЛ составил менее 2 мес	22	47,8	8	11,3	30	25,6
Ожидание очереди на госпитализацию и начало ОКЛ в амбулаторных условиях	9	9,3	–	–	9	2,1
Лечение в послеоперационном периоде	1	1,0	11	3,4	12	2,8

Таким образом, для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) основной курс лечения чаще начинался в круглосуточном туберкулезном стационаре. В то же время продолжение основного курса лечения (после стационара) в ДС оказалось более частым у больных ОГ, чем у больных ГС.

В обеих группах больных преобладали лица с туберкулезом органов дыхания (ОГ — 94,8%; ГС — 97,9%). При этом среди легочных проявлений ту-

беркулезного процесса в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез, 64,9 и 66,1% соответственно (табл. 3). Важно отметить, что у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 3,8 раза чаще, чем у больных ГС (18,6% против 4,9%). В то же время диссеминированный и очаговый туберкулез легких чаще определяли у ВИЧ-негативных больных (ГС), чем у больных микст-инфекцией (ОГ).

Таблица 3

Клинические формы туберкулеза у больных основной группы и группы сравнения

Клиническая форма туберкулеза	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=327)		Все больные (n=424)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез органов дыхания	92	94,8	320	97,9	412	97,2
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	18	18,6	16	4,9	34	8,0
Диссеминированный	6	6,2	35	10,7	41	9,7
Очаговый	3	3,1	21	6,4	24	5,7
Инфильтративный	63	64,9	216	66,1	279	65,8
Туберкулема	–	–	8	2,4	8	1,9
Фиброзно-кавернозный	–	–	13	3,9	13	3,1
Цирротический	–	–	5	1,5	5	1,2
Плеврит, эмпиема	2	2,1	5	1,5	7	1,7
Туберкулез бронхов	–	–	1	0,3	1	0,2
Внелегочные формы туберкулеза	5	5,2	7	2,1	12	2,8

Деструктивные изменения в легких зафиксированы только у четвертой части больных обеих групп, у больных ОГ в 22,8% случаев и в ГС у 26,6% больных, т. е. несколько чаще у ВИЧ-негативных больных туберкулезом. При этом МБТ в большинстве случаев были обнаружены только методами посева на жидкие или твердые среды, сведения о которых были получены через 1,5–2,5 мес от начала лечения в ДС и уже не могли служить основанием для перевода больных в госпиталь.

Тем не менее у больных ОГ выделение МБТ было зарегистрировано в 1,2 раза чаще, чем у больных ГС (18,5% против 15,6%). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) среди больных ТБ и ВИЧ-инфекцией (ОГ) выявлена у каждого десятого (11,9%), что оказалось в 1,4 раза чаще, чем у больных ГС.

Осложненное течение туберкулеза имело место у 17,5% больных в ОГ, и только у 7,0% больных ГС, что в 2,5 раза реже. Чаще всего осложнением легочного процесса были плеврит, который встречался в 3 раза чаще у больных микст-инфекцией (10,3%), чем у больных с туберкулезом (3,1%), и туберкулез бронхов (4,1 и 2,1% соответственно).

Необходимо обратить внимание, что одна пятая часть больных ОГ (21,6%) не наблюдались инфекционистом. В то же время среди пациентов, которые наблюдались инфекционистами, антиретровирусную терапию получали 25 (32,9%) человек, т. е. только одна треть больных ОГ. В то же время у большинства больных ОГ (78,4%) имела место 4Б стадия ВИЧ-инфекции. При этом средний уровень клеток CD4⁺ составил 348,84±38,92 кл/мл. У 44,7% (34 из 76) больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ), состоящих на учете у инфекциониста, имели место ВИЧ-ассоциированные заболевания. Чаще всего наблюдался орофарингеальный кандидоз (31,6%; 24 из 76), вирусные инфекции отмечены в 18,4% (14 из 76) случаев, цитомегаловирусная инфекция установлена у 10,5% (8 из 76) больных. Полученные данные свидетельствуют, что у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в

ДС ПТД кандидоз выявляется почти в 2 раза реже, чем у больных ВИЧ-инфекцией в 4Б стадии в Санкт-Петербурге (54,6–70,0%). Цитомегаловирусная инфекция у больных ОГ ДС ПТД выявлялась несколько чаще, чем по данным городского бюро статистики (1,0–8,3%).

Хронические вирусные гепатиты имели место у каждого четвертого больного туберкулезом в ДС ПТД (табл. 4). При этом установлено, что у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) вирусные гепатиты встречались достоверно чаще, чем в ГС (82,5% против 11,3%; $p < 0,001$). Наиболее часто регистрировали хронический вирусный гепатит С как у больных ОГ, так и в ГС (78,8% и 75,0%). В то же время одновременное выявление маркеров вирусов гепатита В и С у больных ОГ отмечено у каждого пятого (21,6%), а среди больных ГС только в 8,3% случаев, что в 2,6 раза реже.

Таким образом, вирусные гепатиты у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) обнаружены у большинства из них, что является отражением общей тенденции у больных ВИЧ/СПИДом, у которых заражение ВИЧ и вирусами гепатитов в большинстве случаев происходит парентеральным путем.

Социальный статус больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) был значительно ниже, чем у больных ГС (табл. 5). Так, установлено, что в ОГ работающих лиц оказалось почти в 2 раза меньше (23,7% против 46,5%; $p < 0,03$). При этом более половины больных ОГ (58,8%) не работали ($p < 0,001$). Несмотря на относительно молодой возраст больных ОГ, они в 2,3 раза чаще были признаны инвалидами.

Обращает на себя внимание, что среди неработающих лиц в ОГ оказалось в 1,3 раза (или на 14%) больше женщин, чем мужчин. Таких мужчин более чем в 1,5 раза больше в ОГ, чем в ГС, а среди женщин этот показатель различается почти в два раза ($p < 0,01$).

Кроме этого, у одной трети (32%; 31 из 97) больных ОГ имел место тюремный «анамнез», и почти половина (48,4%) из них находились в местах лишения

Таблица 4

Вирусные гепатиты у больных основной группы и группы сравнения в дневном стационаре

Вирусный гепатит	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=327)		Все больные (n=424)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хронический вирусный гепатит С	63	78,8	27	8,3	90	77,6
Хронический вирусный гепатит С+В	17	21,2	3	0,9	20	17,2
Хронический вирусный гепатит В	–	–	6	1,8	6	5,2
Всего	80	82,5	36	11,0	116	28,2

Таблица 5

Социальный статус больных основной группы и группы сравнения дневного стационара ПТД № 12 (2007–2011 гг.)

Социальный статус	Основная группа						Группа сравнения					
	мужчины		женщины		всего		мужчины		женщины		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Работают	14	23,3	9	24,3	23	23,7	84	49,4	68	43,3	152	46,5
Не работают	32	53,3	25	67,6	57	58,8	57	33,5	57	36,3	114	34,9
Инвалиды	14	23,3	3	8,1	17	17,5	11	6,5	14	8,9	25	7,6
Пенсионеры	–	–	–	–	–	–	5	2,9	13	8,3	18	5,5
Учащиеся и студенты	–	–	–	–	–	–	13	7,6	5	3,2	18	5,5
Всего	60	61,9	37	38,1	97	100,0	170	52,0	157	48,0	327	100,0

свободы более одного раза. В то же время больные ГС имели тюремный «анамнез» только в 5,2% (17 из 327) случаев, что в 6 раз реже ($p < 0,02$). Важно отметить, что две трети (66,0%) больных ОГ являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН). При этом треть из них продолжали употреблять наркотические средства в период прохождения лечения в ДС.

Естественно, большая часть пациентов ДС получали противотуберкулезную терапию по I или III режиму. В случаях, когда у больных определяли МБТ с МЛУ, терапия проводилась по IV режиму. Больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, которым была назначена АРВТ, противотуберкулезная терапия проводилась по индивидуальному режиму.

Эффективность лечения по закрытию полостей распада у больных ОГ оказалась на 10,6% ниже, чем в ГС (табл. 6).

У больных ОГ рентгенологическое улучшение отмечалось в 66,7% случаев, что оказалось в 1,4 раза меньше, чем у больных ГС (91,1%). Важно отметить, что больные ОГ в 2,4 раза чаще, чем больные ГС, переводились для продолжения лечения в стационар (16,3 и 6,9% соответственно), что свидетельствует о нестабильном состоянии больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. В этой группе больных с микст-инфекцией (ОГ) в 3,3 раза чаще (20,7% против 6,3%) зафиксировано прерывание лечения, что отрицательно сказывалось на эффективности проводимой терапии.

Таблица 6

Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у больных основной группы и группы сравнения в дневном стационаре

Градации результатов лечения	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Улучшение, в том числе в зависимости от проведения АРВТ:	74	80,4	281	87,8
противотуберкулезные препараты и АРВТ (23)	20	86,9	–	–
противотуберкулезные препараты без АРВТ (69)	54	78,3	–	–
Без динамики клинических проявлений	9	9,8	22	6,9
Прогрессирование ТБ процесса	9	9,8	17	5,3
Всего больных	92	100,0	320	100,0

Таблица 7

Исходы микст-инфекции у больных основной группы и группы сравнения, получивших лечение в дневном стационаре в 2007–2010 гг.

Исход	Основная группа		Группа сравнения		Все больные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Переведены в III ГДУ	32	54,2	162	72,6	194	68,8
Переведены во II ГДУ	10	16,9	28	12,6	38	13,5
Остаются в IA ГДУ	3	5,1	12	5,4	15	5,3
Умерло:	8	13,6	5	2,2	13	4,6
от туберкулеза	2	25,0	2	40,0	4	30,8
от прогрессирования ВИЧ-инфекции	3	37,5	–	–	3	23,1
от других причин	3	37,5	3	60,0	6	46,1
Выбыли в другую территорию:	6	10,2	13	5,8	19	6,7
в том числе в МЛС (ФСИН)	6	10,2	–	–	6	31,6
Рецидив туберкулеза	–	–	3	1,3	3	1,0
Всего	59	100,0	223	100,0	282	100,0

В то же время проведено сравнение эффективности лечения таких же больных (18) в стационаре круглосуточного пребывания (2007–2010). Средняя длительность лечения в туберкулезной больнице пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с такими же формами туберкулеза оказалась достоверно меньше, чем длительность лечения в условиях ДС ПТД ($88,6 \pm 12,4$ и $137,7 \pm 9,07$ дня соответственно; $p < 0,001$). При этом в условиях туберкулезной больницы больные досрочно прекращали лечение в 2,4 раза чаще, чем в ДС ПТД (50,0 и 20,7% соответственно).

Таким образом, на фоне противотуберкулезной терапии, проводимой по стандартным режимам, эффективность лечения туберкулеза у больных ОГ оказалась несколько ниже, чем у больных ГС. Сниженная эффективность лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными туберкулезом обусловлена досрочным прекращением лечения ряда больных и меньшим сроком их пребывания в дневном стационаре ПТД. В то же время установлено, что лечение в условиях дневного стационара ПТД по сравнению с туберкулезной больницей позволяет достоверно дольше проводить контролируемую противотуберкулезную терапию больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Отдаленные результаты лечения 282 пациентов (59 из ОГ и 223 из ГС), которые в период с 2007 по 2010 г. получали лечение в ДС в связи с актив-

ным туберкулезом легких. Контрольным считался срок 2 года после выписки из ДС. Так, признаны клинически излеченными по туберкулезу и переведены в III ГДУ 54,2% больных ОГ и 72,6% пациентов ГС, т. е. на 18% больше. В то же время больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ОГ) в 1,3 раза чаще, чем больные ГС, были переведены во II ГДУ и признаны больными с хроническим течением туберкулезного процесса (табл. 7). К концу второго года наблюдения активный туберкулезный процесс, требующий интенсивной противотуберкулезной терапии (IA ГДУ), зарегистрирован у почти одинаковой части больных, которая в ОГ больных составила 5,1%, в ГС она оказалась равной 5,4%.

Следует отметить, что в ОГ к концу второго года наблюдения умерли в 6,2 раза больше больных, чем в ГС (13,6 и 2,2% соответственно). При этом в 75,0% случаев причиной смерти у больных ОГ был не туберкулез, а прогрессирование ВИЧ-инфекции или несчастный случай, связанный с передозировкой наркотических препаратов. У 6,7% (19) больных результат лечения остался неизвестным, так как из ОГ больных 6 (10,2%) выбыли в учреждения ФСИН России, а 13 (5,8%) больных из ГС продолжили лечение в других регионах России.

Обращает на себя внимание, что у больных ОГ на протяжении двух лет наблюдения не было зарегистрировано рецидивов туберкулезного процесса, в то время как в ГС имели место три случая рецидива (1,3%).

Заключение

1. Клиническая характеристика туберкулезного процесса у больных микст-инфекцией в дневном стационаре ПТД соответствует особенностям течения туберкулеза у этой группы больных, т. е. преобладание поражения туберкулезом лимфатической системы и более частые реакции серозных оболочек.

2. Низкий социальный статус больных микст-инфекцией обуславливает их слабую приверженность к лечению, поэтому проведение более длительной контролируемой противотуберкулезной терапии в дневном стационаре, по сравнению с туберкулезной больницей, является важным положительным фактором как в терапевтическом, так и в эпидемиологическом отношении.

Список литературы

1. Фролова О.П., Белиловский Е.М., Шинкарева И.Г., Юрасова Е.Д. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации и ее влияние на распространение туберкулеза // Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М.: Триада, 2011. — С. 146–158.
2. Шапиро К.И., Петрова Л.И., Поспелова В.Н. Организация дневных стационаров в Российской Федерации — достижения, недостатки и перспективы развития // Деятельность дневных стационаров государственных учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга: материалы науч.-практ. конф. 24 ноября 2005 года. — СПб.: ВВМ, 2006. — С. 6–12.
3. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Свистунова А.С. Туберкулез в Москве (1990–1995 гг.). — М., 1999. — 186 с.
4. Зайцев А.В. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания в условиях дневного пребывания в противотуберкулезном диспансере: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 19 с.
5. Кузьмин О.А. Особенности рентгенологической картины у больных ВИЧ-инфекцией // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: науч. труды Всерос. науч.-практ. конф. 21–22 апреля 2005 года. — СПб., 2005. — С. 82–83.
6. Гусева В.А., Коломиец В.М., Кудинов С.М., Шахова Ю.И. ВИЧ-инфицированные как группа риска по туберкулезу // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 114–115.
7. Владимиров К.Б., Иванов А.К., Варламов В.В., Кочоров С.Д. Клинические особенности туберкулезных плевритов у больных вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 12. — С. 34–38.
8. Венедиктова Е.К., Иванов А.К., Емельянюк О.Г., Шевырева Е.В. Вирусное поражение печени у больных туберкулезом в следственном изоляторе и эффективность гепатопротекторной терапии // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 83.
9. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение // Тер. архив. — Т. 76, № 4. — С. 18–20.
10. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 21 с.

Bibliography

1. Frolova O.P., Belilovskii E.M., Shinkareva I.G., Yurasova E.D. VICH-infektsiya v Rossiiskoi Federatsii i ee vliyanie na rasprostranenie tuberkuleza // Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii 2010 g. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei po tuberkulezu, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii. — M.: Triada, 2011. — S. 146–158. (rus)
2. Shapiro K.I., Petrova L.I., Pospelova V.N. Organizatsiya dnevnykh statsionarov v Rossiiskoi Federatsii — dostizheniya, nedostatki i perspektivy razvitiya // Deyatel'nost' dnevnykh statsionarov gosudarstvennykh uchrezhdenii zdравookhraneniya Sankt-Peterburga: materialy nauch.-prakt. konf. 24 noyabrya 2005 goda. — SPb.: VVM, 2006. — S. 6–12. (rus)
3. Litvinov V.I., Sel'tsovskii P.P., Svistunova A.S. Tuberkulez v Moskve (1990–1995 gg). — M., 1999. — 186 s. (rus)
4. Zaitsev A.V. Effektivnost' khimioterapii bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya v usloviyakh dnevnoy prebyvaniya v protivotuberkuleznom dispansere: avtoref. dis... kand. med. nauk. — SPb., 2000. — 19 s. (rus)
5. Kuz'min O.A. Osobennosti rentgenologicheskoy kartiny u bol'nykh VICH-infektsiei // Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya tuberkuleza: nauch. trudy Vseros. nauch.-prakt. konf. 21–22 aprelya 2005 goda. — SPb., 2005. — S. 82–83. (rus)
6. Guseva V.A., Kolomiets V.M., Kudinov S.M., Shakhova Yu.I. VICH-infitsirovannyye kak gruppy riska po tuberkulezu // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2011. — N 4. — S.114–115. (rus)
7. Vladimirov K.B., Ivanov A.K., Varlamov V.V., Kochorov S.D. Klinicheskie osobennosti tuberkuleznykh plevritov u bol'nykh virusnymi gepatitami i VICH-infektsiei v penitentsiarnykh uchrezhdeniyakh // Probl. tuberkuleza i boleznei legkikh. — 2007. — N 12. — S. 34–38. (rus)
8. Venediktova E.K., Ivanov A.K., Emel'yanyuk O.G., Shevyreva E.V. Virusnoe porazhenie pecheni u bol'nykh tuberkulezom v sledstvennom izolyatore i effektivnost' gepatoprotektoynoy terapii // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2011. — N 4. — S. 83. (rus)
9. Ermak T.N., Kravchenko A.V., Gruzdev B.M. Vtorichnye zabolovaniya u bol'nykh s VICH-infektsiei — 15- letnee nablyudeniye // Ter. arkhiv. — T. 76, N 4. — S. 18–20. (rus)
10. Fomenkova N.V. Klinicheskaya i laboratornaya kharakteristika VICH-infektsii v sochetanii s razlichnymi formami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — SPb., 2004. — 21 s. (rus)

Поступила в редакцию 10.12.2015 г.

УДК 616-002.5-092.18

Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии

М.Е. Дьякова, В.Ю. Журавлев, Е.А. Торкатюк, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Минздрава России

Adenosine deaminase in the pathogenesis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia

M.Y. Dyakova, V.Y. Zhuravlev, E.A. Torkatuk, D.S. Esmedlyaeva, T.L. Perova

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

Противоречивость данных литературы, полученных при исследовании аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии, послужила основанием для настоящего исследования. У 80 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 17 пациентов с пневмонией (ПВ) исследовали активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах. *Mycobacterium tuberculosis* были выделены у 84,0% больных ИТЛ. Активность общей АДА сыворотки крови была идентично повышена при обоих диагнозах. Повышение активности АДА в сыворотке крови происходит главным образом за счет ее изофермента АДА-2. При ИТЛ, по сравнению с референсными значениями, выявлено снижение активности АДА-1 и рост АДА-2 и, как следствие этого, нарушение соотношения изоферментов в общей активности АДА: снижение процентного содержания АДА-1 и увеличение АДА-2. У больных ПВ активность АДА-1 и АДА-2 определялась в пределах референсного диапазона и сохранялось динамическое равновесие изоферментов АДА. При ИТЛ доля изофермента АДА-1 в общей активности АДА была ниже, а АДА-2, напротив, выше, чем при ПВ, но частота данных показателей меньше/больше $\bar{X} \pm \sigma$ не различалась между группами. В мононуклеарах при обоих диагнозах, по сравнению с референсными

значениями, отмечено снижение активности АДАмн за счет уменьшения активности АДА-1мн при сохранении в пределах референсного диапазона активности АДА-2мн и динамического равновесия изоферментов АДАмн. У больных ПВ активность АДА-2мн и доля изофермента АДА-2мн в общей активности АДАмн были ниже, а доля АДА-1мн, напротив, выше, чем у больных ИТЛ, но при этом данные показатели находились в пределах референсного диапазона. Таким образом, активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах не может быть использована в дифференциальной диагностике впервые выявленного нелеченного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии.

Ключевые слова: туберкулез, пневмония, дифференциальная диагностика, аденозиндезаминаза, изоферменты аденозиндезаминазы

Summary

The contradictory data in the literature in the study of the adenosine deaminase (ADA) in serum for the differential diagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia were the basis for this study. The ADA and its isoenzymes in the blood and mononuclear was studied in 80 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) and 17 — pneumonia (P). *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from 84.0% of patients IPT. Total serum

ADA activity was identical in both increased diagnoses. Increase in serum ADA activity is mainly due to its ADA-2 isoenzyme. In patients with the ITL, as compared to the reference values, showed a reduction in the activity of ADA-1 and growth of ADA-2, and as a consequence, the ratio of isoenzymes in overall activity of the ADA was violation: decrease the percentage of ADA-1 and an increase in ADA-2. Patients with PV activity of ADA-1 and ADA-2 were defined within the reference range, and maintained dynamic balance ADA isoenzymes. In patients with ITL fraction isoenzyme ADA-1 in the total activity ADA was lower and ADA-2, in contrast, higher than with PV, but the frequency of these parameters is lower / higher $X \pm \sigma$ did not differ between groups. The mononuclear cells in both diagnoses, compared with the reference value,

decreased activity ADAmn by reducing the activity of ADA-1mn while maintaining within the reference range of the activity of ADA-2mn and dynamic balance ADAmn isoenzymes. Patients with PV ADA-2mn activity and percentage ADA-2mn isoenzyme in general activity ADAmn identified below, and the proportion of ADA-1mn contrast, higher than the ITL patients, but these figures are within the reference range. Thus, the activity of ADA and its enzymes in serum and mononuclear cells can not be used in differential diagnosis of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia.

Key words: tuberculosis, pneumonia, differential diagnosis, adenosine deaminase, isoenzymes of adenosine deaminase

Введение

Степень поражения легочной ткани при воспалительных заболеваниях легких специфической и неспецифической природы напрямую зависит от состояния иммунной системы организма. Больные инфильтративным туберкулезом легких и пневмонией имеют схожие нарушения в системе клеточного иммунитета. Аденозин играет важную роль в регуляции клеточного иммунитета [1]. Ключевой фермент пуринового метаболизма — аденозиндезаминаза (АДА), регулирует уровень аденозина и дезоксиаденозина, конвертируя их в инозин и в дезоксиинозин соответственно. АДА и ее изоферменты (АДА-1 и АДА-2) отражают как активность специфического воспаления, так и напряженность иммунного ответа [2, 3]. Если основная роль АДА-1 — деградация внутриклеточного аденозина и дезоксиаденозина и предохранение клеток от апоптоза [4], то АДА-2 — дезаминирование внеклеточного аденозина [5]. АДА-1 увеличивает пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, стимулирует пролиферацию антиген-активированных Т-клеток, продуцирующих IFN- γ . АДА-2 также увеличивает пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, а кроме того еще индуцирует дифференциацию моноцитов в макрофаги с последующей пролиферацией макрофагов [6].

Общепризнана целесообразность определения АДА в соответствующих биологических жидкостях для дифференциации туберкулезного и неспецифического плеврита, перикардита, асцита, менингита и синовита [7–13]. Однако противоречивость данных литературы, полученных при исследовании АДА в сыворотке крови для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии, послужила основанием для настоящего исследования [14–17].

Материалы и методы исследования

Обследованы 80 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ; 43 мужчины и 37 женщин) в возрасте 16–74 лет (средний возраст 28,0 лет) и 17 пациентов с пневмонией (ПВ; 11 мужчин и 6 женщин) в возрасте 20–69,0 лет (средний возраст 42 года). *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) были выделены у 84,0% больных ИТЛ. Обследование пациентов проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референсную группу (РГ) включены 30 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Активность аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови (с) и в лизатах мононуклеаров (мн), получаемых путем повторного замораживания и оттаивания, определяли методом G. Giusti (1974). По результатам их одновременного исследования рассчитывали активность изоферментов АДА-1 и АДА-2. Для характеристики воспалительного процесса в сыворотке крови исследовали уровень церулоплазмينا (ЦП; определяли методом Равина), активность эластазы (Эл; определяли методом L. Visser и E. R. Blout, 1972), α_1 -протеазного ингибитора (α_1 -ПИ), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и его функциональных форм (с использованием синтетического субстрата методом Г.М. Боголюбовой (1988), концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ — методом М.Я. Малаховой), альбумина и общего белка (набором «Roche» на анализаторе закрытого типа «Cobas 111»).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлялись в виде среднего и ошибки среднего ($X \pm m$), порядковые — в виде минимум-максимум. Оценка

достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверка значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена — на основе статистики Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Характеристики воспалительного ответа проанализированы у больных обеих групп и сопоставлены с аналогичными показателями референсной группы (таблица). Как видно из таблицы, у больных ИТЛ и

Таблица

Показатели воспалительного ответа у больных ИТЛ и пневмонией

Показатель	Группы		
	референсная	ИТЛ	ПВ
Показатели остроты и тяжести процесса			
АДА, ед./л	14,1±0,24 14,1 (10,7–18,3)	18,8±0,5* 17,3 (7,8–55,5)	16,9±1,0* 15,4 (11,2–23,4)
ЦП, г/л	0,34±0,01 0,34 (0,2–0,46)	0,36±0,01 0,35 (0,13–0,9)	0,44±0,03* ** 0,40 (0,28–0,64)
Показатели протеазно-ингибиторной системы			
Эл, мЕ	157,6±5,34 163,0 (108,7–173,9)	190,3±4,08* 195,6 (86,9–347,7)	190,86±27,95 146,7 (72,4–380,3)
α ₁ -ПИ, нмоль/мин	1,60±0,13 1,43 (0,66–2,85)	2,08±0,046* 2,10 (0,63–3,70)	2,30±0,24* 2,58 (0,64–2,93)
α ₂ -МГ _{общ} , нмоль/мин	2,55±0,13 2,46 (1,64–3,55)	2,01±0,038* 1,96 (0,83–3,30)	2,35±0,23 2,22 (1,38–4,64)
F α ₂ -МГ, нмоль/мин	1,46±0,1 1,37 (0,82–2,18)	1,21±0,03* 1,20 (0,15–3,02)	1,48±0,24 1,07 (0,60–2,73)
S α ₂ -МГ, нмоль/мин	1,11±0,08 1,09 (0,54–2,35)	0,80±0,037* 0,72 (0,12–2,4)	0,89±0,19 0,64 (0,19–1,91)
Показатели эндогенной интоксикации			
ВНиСММ, усл. ед.	10,84±0,53 10,67 (6,95–13,9)	23,48±0,83* ** 24,35 (7,70–45,8)	17,6±2,3* 16,3 (11,9–27,5)
Альбумин, г/л	41,0±0,23 (34,0–48,0)	43,6±0,39 43,65 (27,8–62,7)	40,9±1,27 41,7 (32,9–47,7)
Общий белок, г/л	75,0±0,9 (66–87)	73,5±0,64 72,2 (57,5–95,3)	77,4±2,1 78,2 (65,5–91,6)

* — различия значимы по сравнению с референсной группой; ** — различия значимы между исследуемыми группами.

ПВ отмечен рост активности АДА. У больных ПВ уровень ЦП определялся выше как референсных значений ($p=0,005$), так и показателей группы сравнения ($p=0,01$). При ИТЛ данный показатель острой фазы воспаления определялся в пределах референсного диапазона, но при этом значения ЦП выше $X+\sigma$ и ниже $X-\sigma$ встречались с одинаковой частотой (39 и 47%, 19 и 0% у больных ИТЛ и ПВ соответственно, $p>0,05$).

Активность Эл у больных ПВ определялась в пределах референсного уровня, тогда как у больных ИТЛ превышала его. У больных обеих групп активность α_1 -ПИ была выше референсных значений, но у больных ПВ активность данного ингибитора выше $X+\sigma$ выявлялась чаще, чем при ИТЛ (70 и 39%; $p=0,055$). Отношение Эл/ α_1 -ПИ при ИТЛ и ПВ было ниже референсных значений (в среднем 90,5 и 54,2 против 113,7; $p<0,02$), а при ПВ — и ниже показателей группы сравнения ($p<0,02$), что указывало на «защитный» прирост данного ингибитора у больных обеих групп. Активность другого протеазного ингибитора (α_2 -МГ_{общ} и его функциональные формы) у больных ПВ определялась в пределах референсного диапазона, а у больных ИТЛ была снижена.

Концентрация ВНиСММ у больных обеих групп была выше референсных значений, при этом уровень эндогенной интоксикации у больных ИТЛ был выше ($p=0,05$), чем у больных ПВ, но частота индивидуальных значений ВНиСММ выше $X+\sigma$ у больных ИТЛ (90%) и ПВ (67%) значимо не различалась ($p>0,05$). Другие показатели — уровень альбумина и общего белка, определялись в референсном диапазоне.

В целом у больных ИТЛ был более выражен воспалительный ответ. Активность общей АДА сыворотки

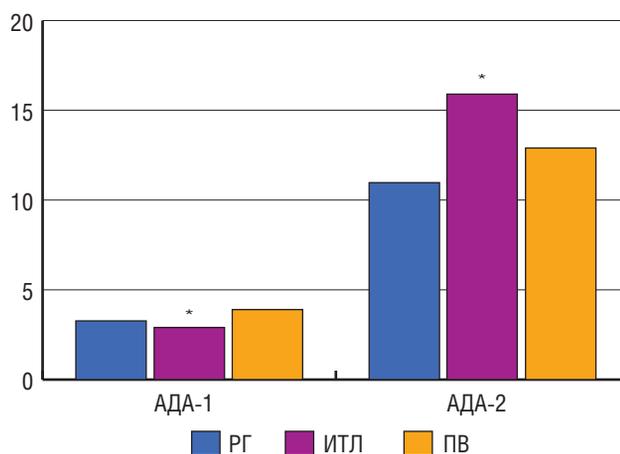


Рис. 1. Активность изоферментов АДА у больных ИТЛ и ПВ: * — различия значимы по сравнению с референсной группой

была идентично повышена при обоих диагнозах — частота индивидуальных значений АДА выше $X+\sigma$ была 59% и 47% ($p>0,05$) соответственно при ИТЛ и ПВ. Повышение активности АДА в сыворотке крови происходит главным образом за счет ее изофермента АДА-2, и изучение изоферментов является более перспективным, чем определение общей АДА [3, 18].

При ИТЛ, по сравнению с референсными значениями, выявлено снижение активности АДА-1 ($p=0,017$) и рост АДА-2 ($p=0,000\dots$) (рис. 1) и, как следствие этого, нарушение соотношения изоферментов в общей активности АДА: снижение процентного содержания АДА-1 ($p=0,000\dots$) и увеличение АДА-2 ($p=0,000\dots$) (рис. 2).

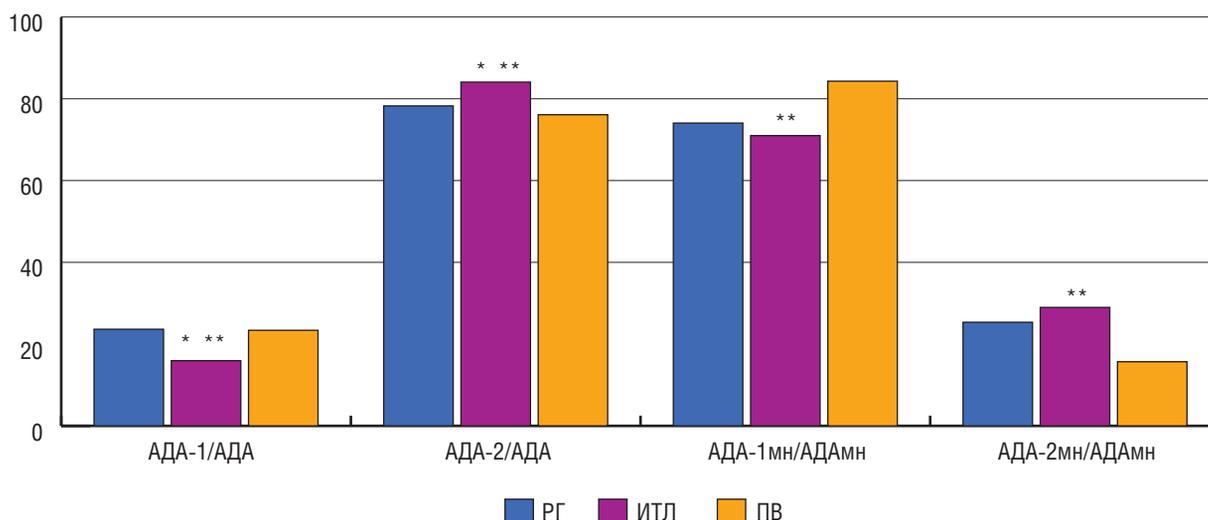


Рис. 2. Процентное содержание изоферментов в общей активности АДА в сыворотке и мононуклеарах крови у больных ИТЛ и ПВ: * — различия значимы по сравнению с референсной группой; ** — различия значимы между исследуемыми группами

У больных ПВ активность АДА-1 и АДА-2 определялась в пределах референсного диапазона и сохранялось динамическое равновесие изоферментов АДА. При ИТЛ доля изофермента АДА-1 в общей активности АДА была ниже ($p=0,01$), а АДА-2, напротив, выше ($p=0,0035$), чем при ПВ, но частота $\%АДА-1 < X-\sigma$ или $\%АДА-2 > X+\sigma$ не различалась между группами.

Ввиду того, что источником АДА-2 являются моноциты/макрофаги, а АДА-1 преобладает в лимфоцитах, активность АДА и ее изоферментов проанализирована и в мононуклеарах. В мононуклеарах при обоих диагнозах, по сравнению с референсными значениями, отмечено снижение активности АДАмн (рис. 3) за счет уменьшения активности АДА-1мн при сохранении в пределах референсного диапазона активности АДА-2мн и динамического равновесия изоферментов

АДАмн. У больных ПВ активность АДА-2мн и доля изофермента АДА-2мн в общей активности АДАмн выявлялись ниже ($p=0,03$ и $p=0,05$ соответственно), а доля АДА-1мн, напротив, выше ($p=0,05$), чем у больных ИТЛ, но при этом данные показатели были в пределах референсного диапазона.

Хотелось бы отметить, что наличие *Mtb* у больных ИТЛ не влияло на различие между анализируемыми группами, но определяло степень значимости (p) роста $\%АДА-2$ и снижения $\%АДА-1$ при ИТЛ: $p=0,04$ и $p=0,016$; $p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно при отсутствии или наличии *Mtb*.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи между показателями АДА мононуклеаров и характеристиками воспалительного процесса — РОФ (рис. 4). При ИТЛ отмеченные корреляции

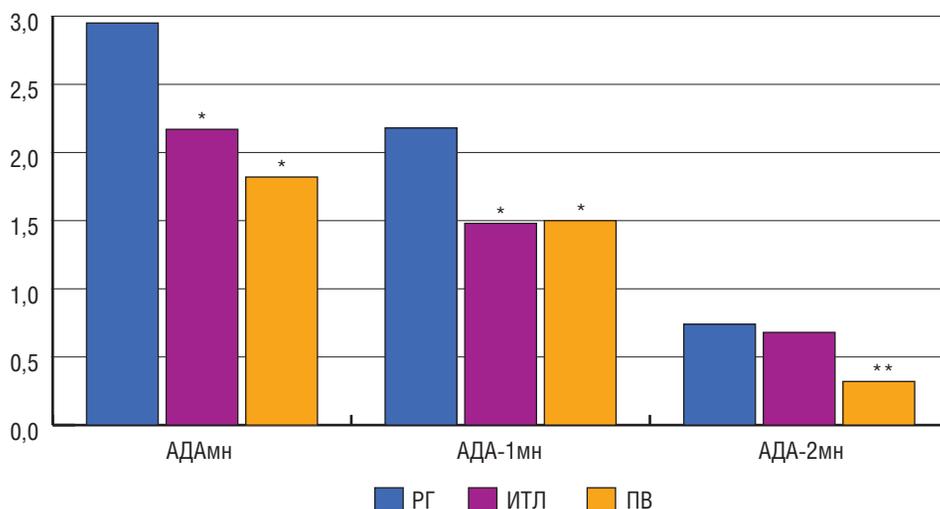


Рис. 3. Показатели внутриклеточной активности АДА у больных ИТЛ и ПВ:

* — различия значимы по сравнению с референсной группой; ** — различия значимы между исследуемыми группами

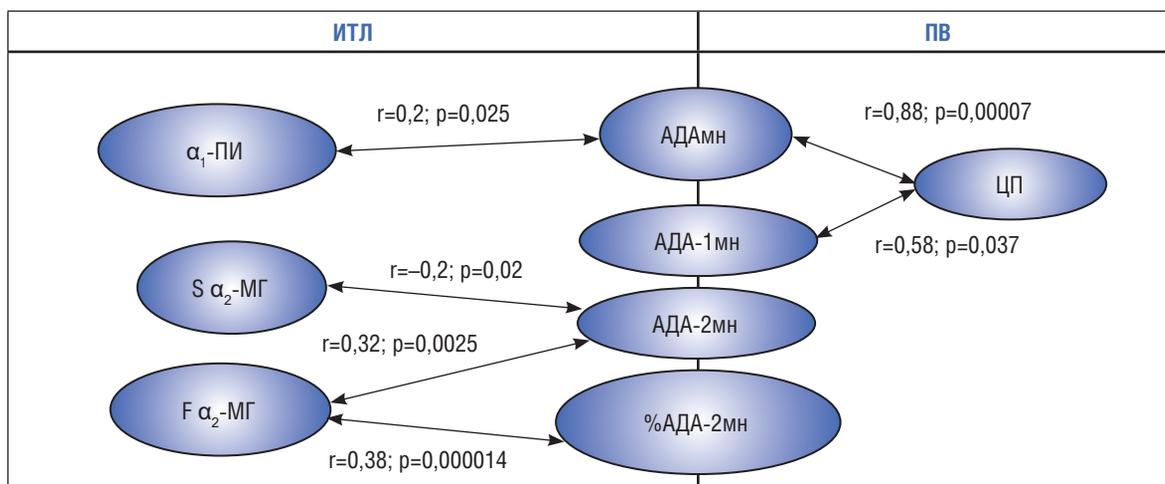


Рис. 4. Корреляционные зависимости между внутриклеточными показателями АДА и характеристиками воспалительного ответа

между показателями АДА мононуклеаров и ингибиторами протеиназ указывают на их ассоциированность в регуляции внутриклеточного сАМР-опосредованного метаболизма, т. е. регулируют уровень аденозина, играющего важную роль в регуляции клеточного иммунитета [1, 19–21]. При ПВ выявленные корреляции между ЦП и АДА, АДА-1 мононуклеаров иллюстрируют участие данных показателей в модулирующем действии на фагоцитарную активность моноцитов [22, 23].

АДА-2 экспрессируется моноцитами/макрофагами в ответ на инвазию патогенов в места с высокой концентрацией аденозина и низким рН [6, 24]. При ИТЛ получена связь между %АДА-2мн и АДА-2 сыворотки ($r=0,2$; $p=0,005$), отражающая экспрессию АДА-2 из мононуклеаров в ответ на инвазию *Mycobacterium tuberculosis* и повышение уровня внеклеточного аденозина.

Полученные данные противоречат мнению ряда исследователей, рекомендовавших определение АДА в сыворотке крови для дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии. В работах S. Atta и соавт. [15], E. Altunoğlu и соавт. [25], M.R. Afrasiabian и соавт. [26] активность АДА в сыворотке крови у больных с туберкулезом легких была значимо выше, чем у больных с пневмонией, а в работе Е.В. Чалой и С.Б. Вольф [14], напротив, активность АДА в сыворотке крови больных пневмонией более чем в 3 раза была выше, чем активность фермента у больных ИТЛ. В исследованиях Е.В. Чалой и С.Б. Вольф у больных ИТЛ наиболее частыми в анамнезе были указания на перенесенный ранее туберкулез.

В то же время наши данные согласуются с исследованиями А. Farazi и соавт. [17], M.R. Bolursaz и соавт. [16], H. Joshaghahi и соавт. [27], в которых показано, что определение активности АДА в сыворотке крови не может использоваться в дифференциальной диагностике туберкулеза и пневмонии из-за недостаточной чувствительности данного метода.

Таким образом, для впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии характерны схожие параметры показателей воспалительного процесса, активности АДА и ее изоферментов в сыворотке и мононуклеарах, что отражает схожий иммунопатогенез при данных воспалительных заболеваниях. Вероятно, именно схожестью иммунопатогенеза при данном специфическом и неспецифическом заболевании легких можно объяснить невозможность определения АДА в качестве дифференциального теста между впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и пневмонией. Тем не менее данный показатель можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия характера течения специфического и неспецифического процесса в легких.

Вывод

Активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах не может быть использована в дифференциальной диагностике впервые выявленного нелеченного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии.

Список литературы

- Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C., Gutierrez J.M., Maldonado P.A., Thomé G.R. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 66, N 1. — P. 40–45.
- Кноринг Б.Е., Титаренко О.Т., Сахарова И.Я., Дьякова М.Е., Логинова Г.П. Взаимосвязь продукции цитокинов и активности аденозиндезаминазы при туберкулезе легких // *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* — 2000. — № 3. — С. 38–41.
- Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. Активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза // *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* — 2002. — № 3. — С. 43–45.
- Pacheco R., Lluís C., Franco R. Role of CD26-adenosine deaminase interaction in T cell-mediated immunity // *PNAS.* — 2005. — Vol. 24, N 2. — P. 235–245.
- Eckle T., Koeppen M., Eltzhising H.K. Role of extracellular adenosine in acute lung injury // *Physiology.* — 2009. — Vol. 24, N 5. — P. 298–306.
- Zavialov And.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov Ant.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biol.* — 2010. — Vol. 88, N 2. — P. 279–290.
- Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Алексеева Н.П., Дьякова М.Е., Попов М.Ю. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2010. — № 1. — С. 46–49.
- Arroyo M., Soberman J.E. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pericardial effusion // *Am. J. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 335, N 3. — P. 227–232. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180cab71a.
- Demier E., Miller A.C., Kunter E., Kartaloglu Z., Barnett S.D., Elamin E.M. Predictive models for tuberculous pleural effusions in a high tuberculosis prevalence region // *Lung.* — 2012. — Vol. 190, N 2. — P. 239–248.
- Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, N 10. — P. 3126–3135.
- Chander A., Shrestha C.D. Diagnostic significance of ascites adenosine deaminase levels in suspected tuberculous peritonitis in adults // *J. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 104–108. doi: 10.5799/ahinjs.02.2013.03.0091.

12. Pal M., Datta S., Ghosh C., Das P.S., Malik T. Adenosine deaminase and its isoenzyme as a diagnostic marker in tubercular meningitis // *Adv. Lab. Med. Int.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 75–82.
13. Zakeri Z., Shahrokh I., Niazi A., Bari Z., Zendeboodi S., Shaki-ba M., Mashhadi M., Narouie B., Ghasemi-Rad M. Comparison of adenosine deaminase levels in serum and synovial fluid between patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 195–200.
14. Чалая Е.В., Вольф С.Б. Сравнительная активность аденозиндеаминазы в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом и неспецифической пневмонией // *Ж. Гродненского гос. мед. ун-та.* — 2012. — № 4. — С. 70–73.
15. Atta S., Kassem A., Elhadidi A., Esawy H.E. The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: comparison between sputum and serum // *Egypt. J. of Chest Dis. And Tuberc.* — 2015. — Vol. 64. — P. 103–107. doi: 10.1016/j.cjcdt.2014.11.004.
16. Bolursaz M.R., Khalilzadeh S., Khodayary A., Hakimi S. Adenosine deaminase as an indicator for differentiating between active pulmonary tuberculosis infection and other pulmonary infections // *J. Compr. Ped.* — 2012. — Vol. 3, N 1. — P. 3–6. doi: 10.5812/jcp.7215.
17. Farazi A., Moharamkhani A., Sofian M. Validity of serum adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis // *Pan African Med. J.* — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 133. doi: 10.11604/pamj.2013.15.133.2100.
18. Zavialov A.V., Engström A. Human ADA-2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 391. — P. 51–57.
19. Жигальцова О.А. Физиологическая роль α_1 -антитрипсина и эффекты его недостаточности // *Медицинская панорама.* — 2009. — Т. 102, № 6. — С. 82–84.
20. Misra U.K., Chu C.T., Rubenstein D.S., Grawdi G., Pizzo S.V. Receptor recognized α_2 -macroglobulin-methyl amine elevates intracellular calcium, inositolphosphates and cyclic AMP in murine peritoneal macrophages // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 290. — P. 885–891.
21. Cordero O.J., Salgado F.J., Fernandez-Alonso C.M., Herrera C., Luis C., Franco R. et al. Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes // *J. of Leuk. Biol.* — 2001. — Vol. 70. — P. 920–30.
22. Каримов И.З., Шавловский М.М., Назаров П.Г. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 42–46.
23. Потапова Г.И., Храмова С.Н., Сухова Т.И., Мухоян И.Я. Биохимические механизмы нарушений функционирования лимфоцитов и макрофагов при злокачественном росте // *Вестник РАМН.* — 1993. — № 4. — С. 3–8.
24. Hashikawa T., Takedachi, Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro et al. Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent Res.* — 2006. — Vol. 85, N 8. — P. 739–744.
25. Altunoğlu E., Erdenen F., Gelişgen R., Kar Ö., Korkmaz G.G., Müderrisoğlu C., Tabak Ö., Uzun H. Serum adenosine deaminase activity and neopterin levels during therapy in patients with pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia // *Istanbul Med. J.* — 2014. — Vol. 15. — P. 78–82. doi: 10.5152/imj.2014.24855.
26. Afrasiabian S., Mohsenpour B., Bagheri K.H., Sigari N., Aftabi K. Diagnostic value of serum adenosine deaminase level

in pulmonary tuberculosis // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 252–254.

27. Joshaghahi H., Ghaemi E., Niknejad F., Tavilani H. Diagnostic value of serum adenosine deaminase and its isoenzymes in the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *J. of Gordan Univ. of Med. Sciences.* — 2007. — Vol. 9, N 24. — P. 41–46.

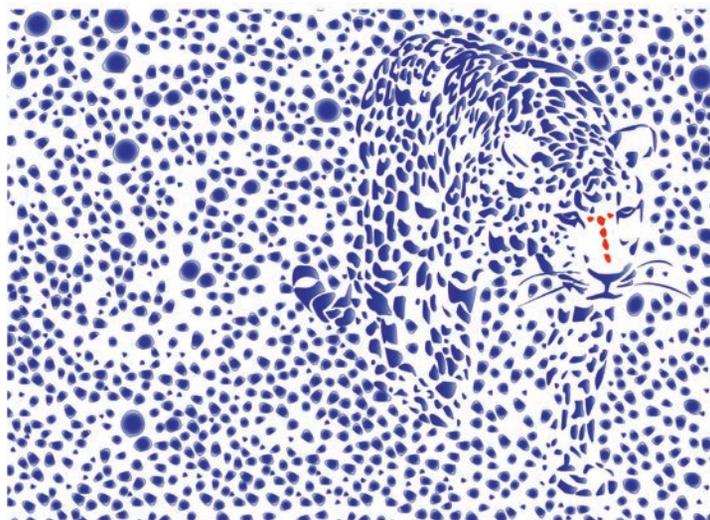
Bibliography

1. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C., Gutierrez J.M., Maldonado P.A., Thomé G.R., Cardoso A.M., Stefanello N., Oliveira L., Chiesa J., Leal D.B., Morsch M., Schetinger M.R. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 66, N 1. — P. 40–45. doi: 10.1016/j.biopha.2011.09.003.
2. Knoring B.E., Titarenko O.T., Saharova I.Ja., D'jakova M.E., Loginova G.P. Vzaimosvjaz' produkcii citokinov i aktivnosti adenozindezaminazy pri tuberkuleze legkih // *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih.* — 2000. — N 3. — S. 38–41. (rus)
3. Titarenko O.T., D'jakova M.E., Perova T.L., Rjasnjanskaja T.B. Aktivnost' adenozindezaminazy i ee izofermentov u bol'nyh s razlichnymi formami tuberkuleza // *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih.* — 2002. — N 3. — S. 43–45. (rus)
4. Pacheco R., Lluís C., Franco R. Role of CD26-adenosine deaminase interaction in T cell-mediated immunity // *PNAS.* — 2005. — Vol. 102, N 2. — P. 235–245. doi: 10.1073/pnas.0501050102.
5. Eckle T., Koeppen M., Eltzhing H.K. Role of extracellular adenosine in acute lung injury // *Physiology.* — 2009. — Vol. 24, N 5. — P. 298–306. doi: 10.1152/physiol.00022.2009.
6. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biology.* — 2010. — Vol. 88, N 2. — P. 279–290. doi: 10.1189/jlb.1109764.
7. Titarenko O.T., Jesmedljaeva D.S., Perova T.L., Alekseeva N.P., D'jakova M.E., Popov M.Ju. Sravnitel'naja cennost' biohimicheskikh markerov kletocnogo imuniteta v diagnostike tuberkuleznogo plevrita // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* — 2010. — N 1. — S. 46–49. (rus)
8. Arroyo M., Soberman J.E. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pericardial effusion // *Am. J. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 335, N 3. — P. 227–22. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180cab71a.
9. Demier E., Miller A.C., Kunter E., Kartaloglu Z., Barnett S.D., Elamin E.M. Predictive models for tuberculous pleural effusions in a high tuberculosis prevalence region // *Lung.* — 2012. — Vol. 190, N 2. — P. 239–248. doi: 10.1007/s00408-011-9342-2.
10. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, N 10. — P. 3126–3135.
11. Chander A., Shrestha C.D. Diagnostic significance of ascites adenosine deaminase levels in suspected tuberculous peritonitis in adults // *J. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 104–108. doi: 10.5799/ahinjs.02.2013.03.0091.
12. Pal M., Datta S., Ghosh C., Das P.S., Malik T. Adenosine deaminase and its isoenzyme as a diagnostic marker in tubercular meningitis // *Adv. Lab. Med. Int.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 75–82.

13. Zakeri Z., Shahrokh I., Niazi A., Bari Z., Zendeboodi S., Shaki-ba M., Mashhadi M., Narouie B., Ghasemi-Rad M. Comparison of adenosine deaminase levels in serum and synovial fluid between patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 195–200. doi: 1940-5901/ijcem1201006.
14. Chalaja E.V., Vol'f S.B. Sravnitel'naja aktivnost' adenozin-dezaminazy v syvorotke krvi bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom i nespecificheskoj pnevmoniej // *Zh. Grodnenskogo gos. med.univer.* — 2012. — N 4. — S. 70–73. (rus)
15. Atta S., Kassem A., Elhadidi A., Esawy H.E. The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: comparison between sputum and serum // *Egypt. J. of Chest Dis. And Tuberc.* — 2015. — Vol. 64. — P. 103–107. doi: 10.1016/j.cjcdt.2014.11.004.
16. Bolursaz M.R., Khalilzadeh S., Khodayary A., Hakimi S. Adenosine deaminase as an indicator for differentiating between active pulmonary tuberculosis infection and other pulmonary infections // *J. Compr. Ped.* — 2012. — Vol. 3, N 1. — P. 3–6. doi: 10.5812/jcp.7215.
17. Farazi A., Moharamkhani A., Sofian M. Validity of serum adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis // *Pan African Med. J.* — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 133. doi:10.11604/pamj.2013.15.133.2100.
18. Zavalov A.V., Engström A. Human ADA-2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 391. — P. 51–57. doi: 10.1042/bj20050683/
19. Zhigal'cova O.A. Fiziologicheskaja rol' α 1-antitripsina i jef-fekty ego nedostatochnosti // *Medicinskaja panorama.* — 2009. — Vol. 102, N 6. — S. 82–84. (rus)
20. Misra U.K., Chu C.T., Rubenstein D.S., Grawdi G., Pizzo S.V. Receptor recognized α_2 -macroglobulin-methyl amine elevates intracellular calcium, inositolphosphates and cyclic AMP in murine peritoneal macrophages // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 290. — P. 885–891.
21. Cordero O.J., Salgado F.J., Fernandez-Alonso C.M., Herrera C., Lluís C., Franco R. et al. Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes // *J. of Leuk. Biol.* — 2001. — Vol. 70. — P. 920–30.
22. Karimov I.Z., Shavlovskij M.M., Nazarov P.G. Izmenenie sodержaniya S-reaktivnogo belka i drugih belkov ostroj fazy v krovi bol'nyh virusnym gepatitom // *Citokiny i vospalenie.* — 2004. — Vol. 3, N 4. — S. 42–46. (rus)
23. Potapova G.I., Hramcova S.N., Suhova T.I., Muhojan I.Ja. Bi-ohimicheskie mehanizmy narushenij funkcionirovanija limfocitov i makrofagov pri zlokachestvennom roste // *Vestnik RAMN.* — 1993. — N 4. — S. 3–8. (rus)
24. Hashikawa T., Takedachi, Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro et al. Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent. Res.* — 2006. — Vol. 85, N 8. — P. 739–744. doi: 10.1177/154405910608500810.
25. Altunoğlu E., Erdenen F., Gelişgen R., Kar Ö., Korkmaz G.G., Müderrisoğlu C., Tabak Ö., Uzun H. Serum adenosine deaminase activity and neopterin levels during therapy in patients with pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia // *Istanbul Med. J.* — 2014. — Vol. 15. — P. 78–82. doi: 10.5152/imj.2014.24855.
26. Afrasiabian S., Mohsenpour B., Bagheri K.H., Sigari N., Aftabi K. Diagnostic value of serum adenosine deaminase level in pulmonary tuberculosis // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 252–254.
27. Joshaghahi H., Ghaemi E., Niknejad F., Tavilani H. Diagnostic value of serum adenosine deaminase and its isoenzymes in the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *J. of Gordan Univ. of Med. Sciences.* — 2007. — Vol. 9, N 24. — P. 41–46.

Поступила в редакцию 06.11.2015 г.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB

УДК 616-002.5:577.1:612.017

Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса

О.В. Бердюгина, А.В. Ершова

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, Екатеринбург

Research of level of a neopterin at different forms of tubercular inflammatory process

O.V. Berdyugina, A.V. Yershova

Ural Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

© О.В. Бердюгина, А.В. Ершова, 2015 г.

Резюме

Активация клеточного звена иммунной системы отражает повышение активности инфекционного процесса при туберкулезе легких. Неоптерин, синтез которого приводит в том числе к усилению деятельности макрофагов, стимулирует этот процесс. Целью данного исследования стало изучение концентрации неоптерина у больных в зависимости от формы туберкулезного процесса, его распространенности, а также лекарственной устойчивости возбудителя. Исследовали кровь 124 человек: первую группу составил 31 больной с ограниченной формой туберкулезного воспалительного процесса (туберкулемой), вторую группу — 44 больных с инфильтративным туберкулезом, третью группу — 24 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, четвертую группу — 25 человек, практически здоровых. Пациенты с туберкулемами имели активную фазу либо фазу стихающей или умеренной активности процесса. Больные с инфильтративным туберкулезом имели поражение 1–3 сегментов ткани или 4 и более сегментов. Средний возраст испытуемых составил $34,0 \pm 2,5$ года. Определение концентрации неоптерина выполнено иммуноферментным методом (IBL international, Hamburg Germany). Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica for Windows v.6.1. Установлено, что у пациентов с туберкулемами содер-

жание неоптерина увеличивалось на 13,3% в сравнении с группой здоровых лиц, у пациентов с инфильтративным туберкулезом — на 57,1% ($p < 0,01$), у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом — на 38,1% ($p < 0,01$). Распространенность процесса оказывала на изменение концентрации неоптерина незначительное влияние. При исследовании концентрации неоптерина у больных с туберкулемами различной фазы активности установлено, что активная фаза сопровождается увеличением содержания метаболита на 15%, а стихающая и умеренная фаза активности туберкулемы — увеличением на 12%. Мониторинг уровня неоптерина актуально для определения степени тяжести и активности инфекционного процесса, динамики его течения.

Ключевые слова: туберкулез легких; формы воспалительного процесса; объем поражения; активность туберкулемы; неоптерин

Summary

Activation of cells of immune system reflects increase of temperament of infectious process at tuberculosis of lungs. One of the reasons of it is neopterin. Synthesis of a neopterin causes still strengthening of work of macrophages. The purpose of this research patients have a studying of concentration of a neopterin with different forms of tubercular process, different prevalence, differ-

ent medicinal stability of the activator. Investigated blood of 124 people. The first group — 31 persons — had a limited form of tubercular inflammatory process (tuberculoma), the second group — 44 persons — had infiltrative tuberculosis, the third group — 24 persons — there was with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, the fourth group — 25 people — almost healthy people. Patients with tuberculoma had an active phase or a phase of the abating or moderate activity. Patients with infiltrative tuberculosis had defeat of 1–3 segments of fabric or 4 and more segments. Average age of examinees made 34.0 ± 2.5 years. Determination of concentration of a neopterin is executed by an enzyme-linked immunosorbent assay (IBL international, Hamburg Germany). Statistical data processing is carried out with use of the Microsoft Office Excel 2007 and Statistica for Windows v.6.1 programs. It was established that at patients from tuberculoma neop-

terin increased slightly — by 13.3% in comparison with group of healthy faces, at patients with infiltrative tuberculosis — for 57.1% ($p < 0.01$), at patients with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis for 38.1% ($p < 0.01$). Prevalence of process had on change to concentration of a neopterin small impact. Investigating concentration of a neopterin at patients from tuberculoma of various phase of activity, it was established that the active phase is followed by increase in concentration of a metabolite by 15%, and the abating and moderate phase of activity of a tuberculoma — increase by 12%. Monitoring of level of a neopterin actually for determination of severity and activity of an infectious disease, dynamics of its current.

Keywords: tuberculosis of lungs; forms of inflammatory process; defeat volume; activity of a tuberculoma; neopterin

Введение

Неоптерин — низкомолекулярное производное гуанозинтрифосфата, синтезируемое преимущественно макрофагами при активации их некоторыми цитокинами: интерфероном (INF- γ), фактором некроза опухоли (TNF- α) и др. [1]. Увеличение концентрации этого метаболита является одним из высокоспецифичных и высокочувствительных маркеров усиления деятельности фагоцитов. Последние исследования показывают, что производные неоптерина способны модулировать и усиливать эффекты реакционных метаболитов кислорода, высвобождаемых в процессе иммунных реакций [2, 3]. Ключевой ролью неоптерина является его стимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета под контролем Th1-хелперов [4, 5], а вовлечение клеточного звена иммунной системы в ответ на *M. tuberculosis* служит маркером утяжеления инфекционного процесса. Очевидно, что изменение концентрации неоптерина у больных туберкулезом легких отражает активацию Th1 — клеточно-опосредованного типа реагирования иммунной системы с развитием окислительного стресса [6]. Ранее описаны случаи повышения уровня неоптерина при ряде инфекционных заболеваний, в том числе при туберкулезе [7, 8].

Цель данного исследования: изучение концентрации неоптерина у больных в зависимости от формы туберкулезного процесса, его распространенности, а также лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреж-

дения «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург) и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Для получения достоверных результатов при сравнительном анализе групп была сформирована стратифицированная выборка, проведено одномоментное проспективное бесповторное исследование. Больным туберкулезом помощь оказывали в период с 2011 по 2013 год. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 55 лет, отрицательные клинико-лабораторные данные наличия вирусных гепатитов В, С, а также вируса иммунодефицита человека.

Обследованы 124 человека, разделенных на четыре группы. Первая группа (31 человек) состояла из больных с ограниченной формой туберкулезного воспалительного процесса (туберкулема), в том числе вызванной лекарственно-устойчивыми изолятами *M. tuberculosis* (шифр А15.0–А15.3 по МКБ-10). На основании данных патогистологического заключения больные этой группы были разделены на две подгруппы: в первую были включены 16 пациентов с туберкулемой в активной фазе, во вторую — 15 больных с туберкулемой в фазе стихающей и умеренной активности. Вторая группа исследования (44 человека) имела инфильтративный туберкулез легких. Она состояла из 29 больных с распространенностью патологического процесса 1–3 сегмента одной доли легкого (29 больных) и 15 пациентов с поражением 4 и более сегментов с локализацией в 1–2 долях. В свою очередь, 29 больных с малой распространенностью процесса были дифференцированы на две подгруппы, в которых туберкулез был вызван лекарственно-чув-

ствительными изолятами *M. tuberculosis* (12 человек) и изолятами *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью — МЛУ (устойчивыми к сочетанию изониазида и рифампицина, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам) — 17 человек. Больные третьей группы исследования (24 человека) были госпитализированы с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ). Четвертая группа (25 человек) состояла из практически здоровых людей. Средний возраст обследованных составил $34,0 \pm 2,5$ года.

Гендерное распределение в группах и подгруппах было одинаковым. Клинико-рентгенологический статус пациентов устанавливался при поступлении в учреждение и на этапах лечения в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 572 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туберкулезом» от 21.07.2006 г.). Определение концентрации неоптерина, интерлейкина (IL-2), TNF- α в сыворотке крови выполнено иммуноферментным методом с использованием реагентов «Neopterin ELISA» компании IBL international (Hamburg Germany), «Human IL-2 Platinum ELISA» и «Human TNF- α total Platinum ELISA» фирмы eBioscience (Vienna, Austria) на оборудовании, включающем микропланшетный фотометр Multiskan Ascent (Thermo, Finland), промыватель планшетов Atlantis Asys Washer (Asys Hitech GmbH, Austria), шейкер-встряхиватель Shaker ST-3 Sky Line (Elme Ltd, Latvia). Статистическая обработка данных проведена с применением программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica for Windows v.6.1. Проверку гипотезы о нормальном распределении, а также о согласии ее с распределением генеральной совокупности выполняли, используя χ^2 -критерий Пирсона. Несмотря на то, что диффузия данных в ряде случаев подчинялась закону нормального распределения, для оценки полученных результатов были использованы непараметрические методы, что обусловлено небольшими объемами статистических выборок. Вычислялись: среднее арифметическое значение величины (M), среднее квадратическое отклонение (σ), статистическая медиана (Me), минимальное (Min), максимальное значение (Max). Оценка значимости различий между выборками проводили попарно, используя критерий U — Манна-Уитни. Показателем отсутствия различий между выборками считалась нулевая гипотеза при $p < 0,01$.

Результаты исследования

Одними из главных источников неоптерина в организме человека, наряду с НК-клетками, приня-

то считать моноциты (макрофаги). Увеличение числа этих клеток и повышение степени их активации у пациентов отражается на количестве продуцируемого неоптерина. Изучение концентрации этого метаболита в сыворотке крови больных показало (рис. 1), что у пациентов с туберкулемами этот показатель повышен на 13,3% в сравнении с группой здоровых лиц, у пациентов с инфильтративным туберкулезом — на 57,1% ($p < 0,01$), у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом — на 38,1% ($p < 0,01$).

В последних двух группах также отмечены достоверно более высокие значения концентрации неоптерина в сравнении с больными туберкулемами: на 38,6% — у больных инфильтративным туберкулезом и на 21,9% — у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Поскольку известно, что синтез неоптерина может быть индуцирован повышением содержания интрацеллюлярного IL-2 и TNF- α , проведено исследование их уровня. Установлено, что концентрация IL-2 у больных инфильтративным туберкулезом была увеличена в 914 раз ($p < 0,01$), при ФКТ — в 552 раза ($p < 0,01$) в сравнении с показателями здоровых людей и составила в среднем 192,0 пг/мл и 115,9 пг/мл соответственно. Концентрация TNF- α у пациентов с инфильтративным и ФКТ была увеличена в 3,3 ($p < 0,05$) и 5,4 раза ($p < 0,01$) в сравнении с больными с туберкулемами, что составило соответственно в среднем 305,8 и 509,1 пг/мл.

Распространенность процесса оказывала на изменение концентрации неоптерина незначительное влияние (рис. 2).

Независимо от объема поражения тканей легкого, этот показатель обнаруживал сходные закономерности изменения: концентрация пептида повышалась при инфильтративном туберкулезе распространенностью 1–3 сегмента в 1,56 раза, распространенностью более трех сегментов в 1,60 раза в сравнении с показателями здоровых лиц.

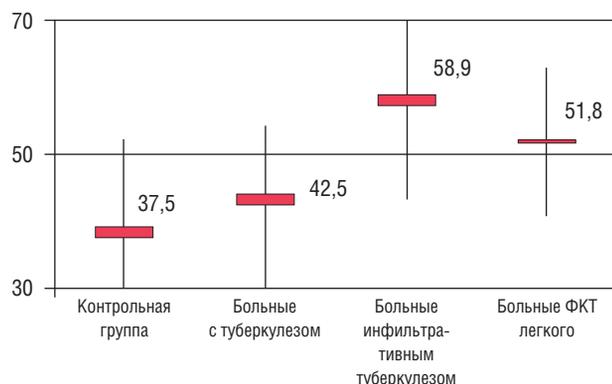


Рис. 1. Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с разными формами туберкулезного воспалительного процесса

Исследуя уровень неоптерина в зависимости от лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя (см. рис. 2), можно было отметить некоторые различия: у больных с ЛЧ изолятами *M. tuberculosis* уровень неоптерина был на 20% ниже, чем при туберкулезе с МЛУ, что может отражать более интенсивную активацию клеточного звена иммунитета у пациентов с МЛУ возбудителем.

При исследовании концентрации неоптерина у больных с туберкулемами разных фаз активности (рис. 3) было установлено, что активная фаза сопровождается увеличением концентрации метаболита на 15%, а стихающая и умеренная фазы активности туберкулемы — увеличением на 12% в сравнении со здоровыми людьми. Можно полагать, что наблюдаемые отклонения обусловлены наличием инфекционного заболевания, не сопровождающегося значительной воспалительной реакцией, которой сопутствует повышение концентрации неоптерина, увеличивающейся при острых инфекционных заболеваниях.

Обсуждение результатов и выводы

Поскольку при наблюдаемых формах туберкулезного воспалительного процесса отмечается различное увеличение концентрации неоптерина, можно полагать, что его концентрация взаимосвязана с активностью заболевания. Она может быть использована для оценки косвенного реагирования Th1 на присутствие *M. tuberculosis*. Мониторинг уровня неоптерина может быть полезным для определения степени тяжести и активности инфекционного заболевания, динамики его течения. В условиях того, что другим механизмом действия неоптерина является его влияние на увеличение производства реактивных форм кислорода, можно полагать, что концентрация неоптерина позволяет установить степень возникающего оксидативного стресса. Изменения уровня неоптерина, выявленные при туберкулемах, дают основание полагать, что наблюдаемые отклонения обусловлены наличием инфекционного заболевания, не сопровождающегося значительной воспалительной реакцией.

Таким образом, концентрация неоптерина в сыворотке крови ассоциирована с формой инфекционного процесса, вызванного *M. tuberculosis*. Высокие концентрации неоптерина могут быть косвенным критерием оценки наличия возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью. Использование стабильного метаболита иммунокомпетентных клеток позволяет снизить варибельность показателя в зависимости от физико-химических условий анализа и физиологического состояния больного, с возможностью повышения точности прогноза.



Рис. 2. Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с разной распространенностью туберкулезного воспалительного процесса и лекарственной устойчивостью возбудителя

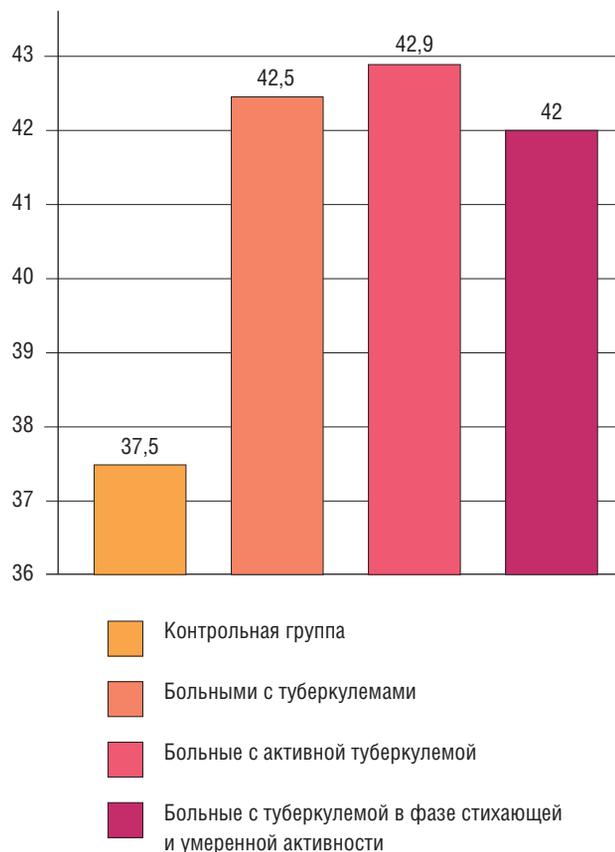


Рис. 3. Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с туберкулемами в разной фазе активности

Список литературы

1. Wirleitner B., Schroecksnadel K., Winkler C., Schennach H., Fuchs D. Resveratrol suppresses interferon-gamma-induced biochemical pathways in human peripheral blood mononuclear cells in vitro // *Immunol Lett.* — 2005. — N 100. — P. 159–163. doi: 10.1016/j.imlet.2005.03.008.
2. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans // *Inflamm. Res.* — 2003. — N 52. — P. 313–321. doi: 10.1007/s00011-003-1181-9.
3. Razumovitch J.A., Semenkova G.N., Fuchs D., Cherenkevich S.N. Influence of neopterin on the generation of reactive oxygen species in human neutrophils // *FEBS Lett.* — 2003. — N 549. — P. 83–86. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00796-8).
4. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // *Успехи биологической химии.* — 2005. — Т. 45. — С. 355–390.
5. Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner E.R., Dierich M.P., Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in HIV infection // *Immunol. Today.* — 1988. — N 9. — P. 150–155. doi: 10.1016/0167-5699(88)91203-0.
6. Immanuel C., Victor L., Chelvi K.S. Serum neopterin levels in HIV infected patients with & without tuberculosis // *Indian J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 121. — P. 220–225.
7. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О., Бокова Н.О., Шутько С.А., Козина А.Н., Огарёв В.В., Ющук Н.Д. Неоптерин — потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях // *Казанский медицинский журнал.* — 2014. — Т. 95, № 6. — С. 938–943.
8. Cok G., Parildar Z., Basol G., Kabaroglu C., Bayindir U., Habif S., Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy // *Clin. Biochem.* — 2007. — N 40. — P. 876–880. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009.

Bibliography

1. Wirleitner B., Schroecksnadel K., Winkler C., Schennach H., Fuchs D. Resveratrol suppresses interferon-gamma-induced biochemical pathways in human peripheral blood mononuclear cells in vitro // *Immunol Lett.* — 2005. — N 100. — P. 159–163. doi: 10.1016/j.imlet.2005.03.008.
2. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans // *Inflamm. Res.* — 2003. — N 52. — P. 313–321. doi: 10.1007/s00011-003-1181-9.
3. Razumovitch J.A., Semenkova G.N., Fuchs D., Cherenkevich S.N. Influence of neopterin on the generation of reactive oxygen species in human neutrophils // *FEBS Lett.* — 2003. — N 549. — P. 83–86. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00796-8).
4. Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin i ego vosstanovlennyye formy: biologicheskaya rol i uchastie v kletochnom immunitete // *Uspexi biologicheskoy ximii.* — 2005. — T. 45. — S. 355–390. (rus)
5. Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner E.R., Dierich M.P., Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: Application in HIV infection // *Immunol. Today.* — 1988. — N 9. — P. 150–155. doi: 10.1016/0167-5699(88)91203-0.
6. Immanuel C., Victor L., Chelvi K.S. Serum neopterin levels in HIV infected patients with & without tuberculosis // *Indian J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 121. — P. 220–225.
7. Dudina K.R., Kutateladze M.M., Znojko O.O., Bokova N.O., Shutko S.A., Kozina A.N., Ogaryov V.V., Yushuk N.D. Neopterin — potencialnyj diagnosticheskij i prognosticheskij markyor pri infekcionnyx zabolevaniyax // *Kazanskij medicinskij zhurnal.* — 2014. — T. 95, N 6. — S. 938–943. (rus)
8. Cok G., Parildar Z., Basol G., Kabaroglu C., Bayindir U., Habif S., Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy // *Clin. Biochem.* — 2007. — N 40. — P. 876–880. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009.

Поступила в редакцию 15.12.2015 г.

УДК 613.846

Лечение табачной зависимости в 2015 году, опыт Чехии

А. Панкова^{1,2}, Е. Краликова^{1,2}

¹ Институт гигиены и эпидемиологии, Первый медицинский факультет, Карлов Университет и Общая университетская больница в Праге, Чешская Республика;

² Центр табачной зависимости, 3-е медицинское подразделение — Кафедра эндокринологии и метаболизма, Первый медицинский факультет, Карлов Университет и Общая университетская больница в Праге, Чешская Республика

Treatment of tobacco dependence in 2015, Czech experience

A. Pankova^{1,2}, E. Kralikova^{1,2}

¹ Institute of Hygiene and Epidemiology, First Faculty of Medicine, Charles University, and the General University Hospital in Prague, Czech Republic;

² Centre for Tobacco-Dependent, 3rd Medical Department — Department of Endocrinology and Metabolism, First Faculty of Medicine, Charles University, and the General University Hospital in Prague, Czech Republic

© А. Панкова, Е. Краликова, 2015 г.

Резюме

Известно, что табачная зависимость является наиболее важной из отдельных предотвратимых причин смерти и инвалидности, но ее лечению уделяется мало внимания. Это не просто плохая привычка, а заболевание, которое убивает приблизительно половину курильщиков. Несмотря на то, что большинство курильщиков пытаются отказаться от курения самостоятельно, успешность этих попыток бывает низкой (3–5%), но ее можно значительно повысить с помощью специализированного поведенческого лечения (около 10%) и фармакотерапии: никотинзаместительная терапия и бупропион удваивают шансы на отказ от курения (например, около 20% воздержания при интенсивном вмешательстве), а варениклин утраивает эту вероятность (примерно 30%). Боязнь потенциальных побочных эффектов наиболее эффективного препарата, варениклина, по-видимому, необоснована — несколько крупных исследований подтвердили его кардиоваскулярную и нейропсихиатрическую безопасность. С дру-

гой стороны, даже несмотря на то, что можно подтвердить наличие небольшого риска для любого препарата для отказа от курения, его в значительной степени перевешивают медицинские риски курения.

Ключевые слова: курение, лечение табачной зависимости, варениклин, бупропион, никотинзаместительная терапия

Summary

Tobacco dependence is known to be the single largest preventable cause of premature death and disability, but little attention is paid to its treatment. It is not just a bad habit, but a disease, which kills approximately half of smokers. Although majority of smokers try to quit without help, success rates of these attempts are low (3–5%), but can be largely increased by specialized psychobehavioural treatment (about 10%) and pharmacotherapy: nicotine replacement therapy and bupropion double the chance for quitting (e.g. about 20% of abstinence with intensive

intervention) and varenicline triples this chance (about 30%). Fear of potential side effects of the most effective drug, varenicline, seem to be unjustified — several large studies confirmed its cardiovascular and neuropsychiatric safety. On the other hand — even though small risk of any

smoking cessation medication would be confirmed, this one is hugely exceeded by the health risk from smoking.

Keywords: smoking, tobacco dependence treatment, varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy.

Введение

Табачная зависимость является заболеванием, код заболевания F17 согласно Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения 10-го пересмотра (МКБ-10 ВОЗ) [1] и Американской психиатрической ассоциации (АПА, Справочник по диагностике и статистике психических расстройств, 5-е издание — DSM-5) [2]. Это заболевание имеет высокую распространенность в Российской Федерации (РФ) — в общей сложности 39,1% взрослых россиян (43,9 млн) являются курильщиками (60,2% мужчин и 21,7% женщин) [3]. Курение является причиной смерти от различных состояний — сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, хронических болезней легких и многих других, относящихся ко всем клиническим направлениям медицины. Большинство курильщиков предпочитали бы не курить, и в целом ежегодно около 30–40% из них пробуют бросить. К сожалению, почти все они пытаются отказаться от курения без профессиональной помощи, и поэтому частота успешности их самостоятельных попыток очень низка: 3–5% долгосрочного воздержания (воздержание не менее 6 мес). С другой стороны, эта частота может быть заметно увеличена с помощью специализированного лечения тех, кто хочет отказаться от курения и нуждается в поддержке.

Характеристики табачной зависимости

Табачная зависимость соответствует критериям зависимости в соответствии с DSM-5 [2]. Типичная основа табачной зависимости представляет собой **психоповеденческую зависимость** — например, выученное поведение, обычно начиная с подросткового возраста, которое за годы закрепляется и превращается в зависимость. Фоном являются типичные ситуации с сигаретами — кофе с сигаретой, перерыв с сигаретой, сигарета как средство для облегчения стресса и т. д. Еще одна часть зависимости — это **лекарственная/физическая зависимость**, которая представляет собой типичную лекарственную зависимость, основанную на ацетилхолин-никотиновых рецепторах в вентральной области покрышки мозга. Этот тип зависимости предопределен генетически более чем на 50%. Зависимые курильщики обычно курят 10–15 си-

гарет в сутки или более и зажигают первую сигарету в течение часа после пробуждения, для дальнейшей ориентировки может использоваться тест Фагерстрема для определения зависимости от сигарет — FTCD (табл. 1) [4, 5]. В соответствии с определением ВОЗ [6], существуют четыре основных категории курения: **регулярные (ежедневные) курильщики** (курят не менее одного раза в сутки), **эпизодические курильщики** (курят менее одного раза в сутки), **бывшие курильщики** (за жизнь выкурили более 100 сигарет, но в настоящее время не курят), **некурящие** (никогда не выкуривали более 100 сигарет за всю жизнь).

Лечение табачной зависимости

Лечение табачной зависимости должно осуществляться всеми профессионалами в области здравоохранения и охватываться системой здравоохранения точно так же, как и лечение других заболеваний. ВОЗ выделила четыре основных медицинских профессии, которые должны участвовать в этом лечении: врачи, медицинские сестры, фармацевты и зубные врачи. Все вышеупомянутые профессии должны действовать при каждом клиническом контакте со всеми курильщиками. Исходя из последних рекомендаций, лечение само по себе состоит из психоповеденческого вмешательства и фармакотерапии [6–8]. В настоящее время доступны три варианта препаратов первой линии: вarenиклин, никотинзаместительная терапия (НЗТ) и бупропион. Успешность лечения оценивается через 6, но правильнее было бы через 12 мес воздержания, которое должно быть верифицировано биохимически. Валидация воздействия табачного дыма возможна по уровню монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе или содержанию котинина в физиологических жидкостях. Уровень СО отражает состояние за последние 12 ч. Котинин — это метаболит никотина, содержание которого может оцениваться в плазме, сыворотке, моче или слюне в течение не менее чем 36 ч после последней сигареты или иного воздействия табачного дыма. В течение этого периода допускаются максимум 5 сигарет. Эти критерии описываются так называемыми **стандартными критериями Рассела** [9]. При использовании комбинированной терапии, включающей психоповеденческое вмешательство и фармакотерапию, частота успеха может быть увели-

чена на 30–35% воздержания через один год [10, 11]. Фармакотерапия в дополнение к поведенческому вмешательству удваивает (в случае НЗТ или бупропиона) или утраивает (в случае варениклина) частоту успеха (если они применяются не менее 8–12 нед).

Психоповеденческое вмешательство

Психоповеденческое вмешательство является обязательной частью лечения и основывается на мотивационном консультировании. Это вмешательство различается в зависимости от временных возможностей медицинского работника — от краткого вмешательства, которое занимает несколько минут (максимум 10 мин), до 1–2 ч интенсивного вмешательства. Краткое вмешательство можно кратко описать следующими основными пунктами (ABC): **спросите** о потреблении табака (Ask), дайте **краткий** (Brief) совет бросить и окажите поддержку при **отказе** (Cessation) от курения [12]. Доказано, что даже такое краткое вмешательство увеличивает частоту успешности отказа от курения. Если пациент не хочет бросать курить, мы можем лишь мотивировать его — указать на преимущества отказа от курения и повторить данное вмешательство на следующем визите. Но в любом случае вмешательство должно быть предложено, хотя бы в форме буклета. Если пациент хочет бросить курить, мы должны спросить его о типичных курительных ситуациях и предложить ему планировать заранее не связанные с курением альтернативы или избегать этих ситуаций. Мы также будем рекомендовать фармакотерапию и планировать контрольные визиты. Интенсивная психоповеденческая терапия проводится специалистами в специализированных центрах по отказу от курения и представляет собой долгосрочную программу с контрольными визитами. Поскольку существует огромный риск рецидива, особенно в первый месяц после последней сигареты, в течение этого периода в высшей степени рекомендуются регулярные вмешательства и контрольные визиты в комбинации с фармакотерапией. Важно указывать, что даже одна сигарета может вызвать рецидив, учить идентифицировать рискованные ситуации и решать их.

Важной частью вмешательства является объяснение того, что препарата «**против курения**» не существует, но лекарство будет **минимизировать симптомы отмены**.

Фармакотерапия

Фармакотерапия рекомендуется зависимым от никотина курильщикам, например тем, кто курит 10 и более сигарет в сутки, и тем, кто зажигает первую сигарету в течение одного часа после пробуждения,

или тем, кому не удалось бросить без лечения. Важно не воспринимать препарат как волшебное средство, которое решит проблему за курильщика, а понимать, что лекарство может помочь только в сочетании с решением бросить курить и изменением образа жизни. Именно поэтому вышеупомянутая эффективность фармакотерапии может рассматриваться лишь в комбинации с психоповеденческим вмешательством. Дальнейшие рекомендации основаны на международных [5, 11, 12] и чешских руководствах [13] по лечению табачной зависимости.

Варениклин

Варениклин представляет собой частичный агонист никотиновых-ацетилхолиновых рецепторов подтипа $\alpha_4\beta_2$. Это наиболее эффективный препарат в настоящее время — он утраивает частоту успеха при применении в течение не менее 8–12 нед. Данный препарат действует и как **агонист**: после связывания с рецептором вызывает высвобождение дофамина в прилежащем ядре и за счет этого облегчает период отмены, — пациенты сообщают, что они «не чувствуют необходимости курить» или «не чувствуют себя настолько плохо без сигареты», не испытывают симптомов отмены, — и также обладает эффектом **антагониста**: никотиновые-ацетилхолиновые рецепторы подтипа $\alpha_4\beta_2$ оказываются заняты варениклином, и никотин из сигарет не может связаться с ними, поэтому после затяжки не происходит дополнительного высвобождения дофамина — пациенты обычно сообщают об отсутствии удовольствия после выкуривания сигареты.

Данный препарат доступен в форме таблеток по 0,5 мг и 1 мг, рекомендуется начинать со «стартовой» упаковки, например, с таблетками по 0,5 мг в течение первой недели, что позволяет предотвратить появление наиболее частого побочного эффекта — легкой тошноты в течение 30 мин после проглатывания таблетки, что имеет место у приблизительно 30% пациентов и исчезает у большинства из них в течение нескольких дней. Этого можно избежать с помощью приема препарата после еды и с достаточным количеством воды.

В течение 2 нед после начала приема препарата рекомендуется провести контрольный визит, чтобы оценить эффект. Начиная со второй недели рекомендованная доза варениклина составляет 1 мг 2 раза в сутки, и только на фоне этой полной дозы требуется произвести попытку прекращения курения. Побочные эффекты могут включать, помимо тошноты, нарушения сна и реалистичные сновидения — в этом случае лучше принимать вечернюю таблетку во второй половине дня, но раньше. В 2011 г. было начато обсуждение сердечно-сосудистой (СС) безопасности из-за опубликованной статьи Singh и соавт. [14], которые сделали вывод, что варениклин ассоциируется с

повышением частоты основных нежелательных СС явлений на 72%, хотя абсолютная разница рисков между плацебо и варениклином составляла всего 0,24%. Данная статья была подвергнута критике и поставлена под сомнение не только из-за маленькой абсолютной разницы в уровне СС риска, но и из-за методологических погрешностей. Несмотря на эти сомнения, Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств внесло в информацию для пациентов положения о потенциальном СС риске [15]. С этого момента было опубликовано много обзоров и метаанализов [7, 16], и ни в одном из них не подтверждено значительное повышение СС риска. Еще одной темой для обсуждений стала нейropsychиатрическая безопасность варениклина, и результаты множественных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований и метаанализа позволяют предположить, что данный препарат безопасен еще и с этой точки зрения [17, 18].

Наиболее эффективный препарат — варениклин — утраивает частоту успеха в зависимости от масштаба вмешательства. Он не вступает в лекарственные взаимодействия и на 92% выводится в неизменном виде с мочой (обратите на это внимание в случае тяжелой почечной недостаточности!). Его не рекомендуется назначать во время беременности. Этот препарат доступен только по рецепту.

Никотинзаместительная терапия

НЗТ предназначена для того, чтобы вводить в организм никотин из иного источника, помимо табака, и, таким образом (как и терапия другими препаратами), дать пациенту время на изменение повседневных стереотипов без симптомов отмены. Множество форм выпуска позволяют выбирать их исходя из предпочтений пациента — пероральные формы, включающие жевательные резинки, спрей для полости рта, спрей для носа, леденцы, ингалятор, растворимую пероральную пленку (высвобождение никотина идет быстрее, и эта форма может использоваться при неотложной необходимости в случае симптомов отмены), и трансдермальные формы — пластыри с медленным постоянным высвобождением (доступность всех этих средств может различаться).

Обычно у зависимых курильщиков методом выбора является комбинация пластыря и пероральной формы: пластырь «покрывает» базальную потребность, а пероральные формы представляют собой решение для ситуаций острой тяги. Для грубой оценки дозы важно отметить, что абсорбция никотина из одной сигареты у курильщика составляет обычно около 1 мг, но может достигать и 3 мг никотина, в зависимости от интенсивности курения, но не от типа сигарет

или информации на пачке сигарет. Также имеются различия индивидуального метаболизма никотина. Из пластыря он всасывается в дозе, которая указана на упаковке, и в течение заданного периода времени (16 или 24 ч). В случае пероральных форм всасывается примерно половина указанного количества, но всасывание зависит от значения pH. Никотин всасывается при слегка щелочном pH (около 8,5), поэтому не рекомендуется есть или пить (особенно кислое) одновременно с использованием пероральных форм НЗТ. В случае применения жевательной резинки важно следовать рекомендованному способу жевания: несколько раз кусать ее, затем, когда появится ощущение жжения во рту, переместить ее к десне и оставить там на полминуты, затем повторить. Если жевать слишком быстро, никотин будет проглатываться и не будет всасываться из-за низкого pH в желудке. Кроме того, никотин вызывает выделение слюны, жжение в глотке и может вызывать тошноту и икоту.

Контрольный визит должен быть проведен в течение недели после начала приема НЗТ с целью коррекции дозы никотина — если пациент сообщает о симптомах отмены, дозировка слишком низкая, и ее надо увеличить. Случаи передозировки достаточно редки, и пациенты бывают способны идентифицировать такие ситуации (тошнота, головокружение и т. д.). Существует ряд противопоказаний — сердечно-сосудистые заболевания, беременность, детский возраст. Но в любом случае, если альтернативой является сигарета — НЗТ менее опасна, чем курение! Кроме того, НЗТ может представлять собой альтернативу для тех, кто не может бросить курить, — ее долгосрочное применение лучше, чем курение, — а также для краткосрочного воздержания (при авиаперелетах, во время госпитализации и т. д.).

Для того чтобы удвоить частоту успеха в зависимости от масштаба вмешательства, длительность применения НЗТ в полной дозе должна составлять не менее 8, но лучше 12 и более недель. Препараты НЗТ доступны в аптеках без рецепта врача.

Бупропион

Бупропион является антидепрессантом, ингибитором обратного захвата норадреналина-дофамина. Точный механизм снижения потребности в курении не был изучен, но подтвержден (удваивает частоту успеха в зависимости от масштаба вмешательства).

Рекомендуется в течение 1 нед использовать дозу 150 мг SR (замедленного высвобождения) один раз в сутки утром, а затем увеличивать дозу до 150 мг SR 2 раза в сутки. В случае применения XR (пролонгированного действия) таблетка принимается только один раз в сутки (150/300 мг). Лечение должно быть начато не менее чем за 14 дней до даты планируемого отказа

от курения, и общая его продолжительность составляет не менее 8, но предпочтительно 12 и более недель.

Среди противопоказаний можно назвать судороги типа эпилепсии, булимию или анорексию в анамнезе и применение на данный момент ингибиторов MAO (моноаминоксидазы). Все пациенты, принимающие психиатрические препараты, должны посоветоваться со своим врачом-психиатром. Применения бупропиона следует избегать во время беременности и грудного вскармливания. Бупропион доступен только по рецепту.

Табачная зависимость в рамках системы здравоохранения

Лечение табачной зависимости должно быть частью общедоступной системы здравоохранения с высокой степенью доступности для пациентов. Комплексная система лечения включает национальную цепочку оказания помощи при отказе от курения. Все медицинские работники должны быть обучены проводить краткое вмешательство у курильщиков и служить примером отсутствия курения для своих пациентов. Роль медицинских сестер часто недооценивается — они в достаточной степени квалифицированы, чтобы оказывать вмешательство, и стоимость их работы ниже по сравнению с врачами. Больницы должны все без исключения являться свободными от табачного дыма зонами и выступать в качестве мест, где поддерживают здоровье, а не вредят ему. Данный вид лечения должен также покрываться системой медицинского страхования. Покрытие медицинской страховкой представляет собой одно из наиболее экономически эффективных вмешательств [11]. В данном случае можно сберечь огромные финансовые ресурсы — 10% стоимости медицинских страховых выплат связано с болезнями, вызванными потреблением табака, но общие затраты, которые несет общество в целом, выше не менее чем в 2 раза — за счет более низкой экономической продуктивности, социальных выплат, рабочих часов, в которые работники занимаются не работой, а курением, больничных листов и т. д. [19].

Система лечения табачной зависимости в Чешской Республике

Лечение табачной зависимости является важной частью системы здравоохранения. Краткое вмешательство должно оказываться всеми медицинскими работниками в Чешской Республике, однако обученные кадры уделяют этому больше внимания. В краткой форме лечение предоставляется в рамках амбулаторной помощи (например, врачами общей практики, пульмонологами, терапевтами и т. д.) или как часть

деятельности отделения стационара (обычно терапевтических, пульмонологических, кардиологических клиник и т. д.). Больницы по закону являются свободными от табачного дыма зонами, за исключением закрытых психиатрических и наркологических отделений, где курение разрешено.

Лечение частично покрывается национальной системой медицинского страхования только в Центрах по лечению зависимых от табака, где психоповеденческое вмешательство покрывается в полном объеме. Некоторые страховые компании предоставляют небольшой бюджет на медикаменты, но возмещение расходов основывается на письменном подтверждении лечения врачом Центра и рецепте на купленный лекарственный препарат. Подобное интенсивное вмешательство бывает востребовано в связи с более высокой эффективностью препарата в таком случае.

Центры по лечению зависимых от табака открыты на базе стационаров в различных клиниках и предлагают интенсивные вмешательства. Всего в Чешской Республике существует 40 таких Центров (их список, а также карта представлены на сайте www.slzt.cz), и им разрешено проводить только обоснованные с позиций доказательной медицины процедуры, в том числе фармакотерапию и психоповеденческие вмешательства в соответствии с чешскими и международными рекомендациями по лечению [6, 13]. Осуществляющая лечение команда в Центре состоит из медицинских сестер и врачей, которые сертифицированы Обществом по лечению табачной зависимости (аккредитовано Чешской Медицинской Палатой) как Специалисты по лечению табачной зависимости в Чешской Республике. В начале лечения пациенты обращаются самостоятельно или могут быть направлены любым врачом. Лечение включает скрининг, вмешательство и контрольные визиты в течение следующих 12 мес, как описано Kralikova и соавт. [20].

В начальный визит входят исходные обследования, он длится около часа и проводится чаще всего медсестрой. Этот визит одинаков у всех пациентов, независимо от назначенного им консультанта. Во время начального визита собирается медицинский анамнез и анамнез курения, а также проводится базовое физикальное обследование, включающее измерение исходных параметров: частоты сердечных сокращений, артериального давления, роста, массы тела, содержания монооксида углерода в выдыхаемом воздухе, окружности талии и бедер, числа выкуренных за последние 12 ч сигарет. Для того чтобы оценить степень табачной зависимости и симптомов отмены, анализируются опросники — Тест Фагерстрема для определения зависимости от сигарет (FTCD) и Миннесотская шкала отмены (MNWS) [21] (табл. 1, 2). С учетом высокой частоты психиатрических расстройств у курильщиков

(примерно 30% в нашем центре) также принимается во внимание анамнез таких заболеваний и оцениваются результаты оценки по Шкале депрессии Бека (BDI).

Второй визит проводится врачом и планируется в пределах недели после исходного скринингового визита. Вмешательство с участием врача проводится индивидуально или в малых группах по 4–5 человек. После короткого вступления и объяснения того, что вмешательство должно быть интерактивным, обсуждаются физический и психосоциальный аспекты табачной зависимости. Анализируются ассоциированные с потреблением табака привычки и ритуалы, включая общее число сигарет, выкуренных за всю жизнь. Также обсуждаются опыт пациента при предыдущих попытках отказа от курения и причины рецидива. Объясняются принципы никотиновой зависимости, а также тот факт, что курение является выученным поведением. Объясняются изменения на уровне рецепторов. Упоминается о важности идентификации себя как свободных от табачного дыма людей и о связанном с этим наслаждении. Исходя из потребностей пациентов, некоторое время уделяется специфическим медицинским последствиям курения, чтобы улучшить их мотивацию. Далее пациентам предоставляется буклет под названием «Мой путь к свободе от табачного дыма». Обсуждаются решение пациента бросить курить, в том числе готовность, убежденность в своей способности с этим справиться, и основные источники их мотивации. Ответы основаны на шкале Лайкерта из 10 пунктов, при этом позднее ответы могут снова повторяться. Объясняется принцип измерения содержания СО в выдыхаемом воздухе и его взаимосвязь с числом выкуренных за последние 12 ч сигарет, а также индивидуальные значения расчетного уровня потребления никотина у пациентов. Разъясняется важность поведенческой поддержки и обсуждаются типичные курительные ситуации (кофе, алкоголь, курящее окружение, еда, стресс, покой/отдых, ожидание, в машине, в ресторане...). Мы просим пациентов подготовить «бестабачные» решения для таких ситуаций заранее, до того как такая ситуация может возникнуть, при этом рекомендуется вознаграждать себя за даже самый маленький отмеченный успех. Объясняются стратегии профилактики увеличения массы тела и альтернативные техники релаксации, а также обсуждаются возможные препятствия с поиском возможных способов их обойти. Социальная поддержка очень важна.

После краткого описания симптомов отмены врач дает комментарии по принципам физической зависимости и индивидуальной оценке по FTCD у каждого пациента. Кратко излагаются возможные варианты фармакотерапии, объясняется механизм действия препаратов, в том числе все возможные побочные эффекты, стоимость медикаментозного лечения и возмож-

ность возмещения расходов, а также обсуждается продолжительность приема препаратов. В конце второго визита пациент и терапевт составляют план дальнейшего лечения, включающий назначение фармакотерапии и ее дозы. Тип и дозировка препарата выбираются исходя из рекомендации терапевта (после тщательной оценки анамнеза пациента), а также выбора и предпочтений пациента. Устанавливаются целевая дата отказа от курения, а также дата контрольной встречи (обычно в пределах 2 нед после исходного вмешательства).

Контрольные визиты базируются на потребностях пациента, но обычно их проводят в пределах 2 нед после даты отказа от курения, затем примерно 3 раза в месяц, затем через 6 и 12 мес после даты отказа от курения. Они занимают до 30 мин и включают следующие измерения: анамнез курения после последнего визита, артериальное давление, СО в выдыхаемом воздухе и симптомы отмены. MNWS оценивается при каждом визите с целью коррекции дозы препарата и/или вмешательства в зависимости от интенсивности. Обсуждаются трудности пациента во время отказа от курения и анализируются связанные с риском ситуации. Число контрольных визитов не ограничено и устанавливается исходя из потребностей пациента, но в среднем в течение следующих 12 мес проводится 4 контрольных визита, что составляет в общей сложности 6 визитов в течение одного года наблюдения.

Последний визит назначается через один год после отказа от курения и включает верификацию воздержания от курения с помощью СО. В случае рецидива мы всегда готовы принять пациента на дополнительный курс лечения.

Инструкции по применению Миннесотской шкалы симптомов отмены — пересмотренная версия

1. Имеются две шкалы: заполняемая самим пациентом и шкала для наблюдателя. Некоторые пункты отсутствуют в шкале для наблюдателя, поскольку наблюдатели не могут их достоверно оценить.
2. В шкале для самостоятельного заполнения первые девять пунктов представляют собой хорошо валидизированные пункты, и именно они должны использоваться при подсчете общей оценки дискомфорта вследствие отмены. Шесть остальных пунктов являются перспективными кандидатами.
3. Ознакомьтесь с прилагаемой таблицей, чтобы дополнительно сопоставить содержание шкал с критериями отмены никотина/табака по DSM-V и МКБ-10, а также с содержанием прочих шкал для оценки отмены.
4. Мы просим участников заполнять шкалу и до, и после отказа от курения.
5. Мы просим участников давать оценки за последние 24 ч, а наблюдателей — за последнюю неделю.

Таблица 1

Тест Фагерстрема для определения зависимости от сигарет [5]

Вопрос	Оценка, баллы			
	0	1	2	3
Как скоро после пробуждения вы закуриваете свою первую сигарету?	Через 60 мин	31–60 мин	6–30 мин	В пределах 5 мин
Трудно ли вам воздержаться от курения в местах, где это запрещено, например в церкви, библиотеке, кино и т. д.?	Нет	Да		
От какой сигареты вам сложнее всего отказаться?	Всех остальных	Первой утренней сигареты		
Сколько сигарет в сутки вы выкуриваете?	10 или менее	11–20	21–30	31 или более
Курите ли вы более часто в течение первых часов после пробуждения, чем в остальные дневные часы?	Нет	Да		
Курите ли вы, если вы так больны, что вынуждены оставаться в постели большую часть дня?	Нет	Да		

Классификация зависимости: даже 1 балл означает наличие некоторого уровня зависимости.

Таблица 2

Миннесотская шкала симптомов отмены [21, <https://www.uvm.edu/~hbpl/?Page=minnesota/default.html>]

Симптом	Интенсивность симптомов				
	0	1	2	3	4
Сердитый, раздраженный, расстроенный					
Тревожный, нервный					
В подавленном настроении, грустный					
Желание или нестерпимая тяга закурить					
Затруднение концентрации					
Повышение аппетита, голод, увеличение массы тела					
Бессонница, проблемы со сном, пробуждения среди ночи					
Беспокойный					
Нетерпеливый					
Запор					
Головокружение					
Кашель					
Сновидения или ночные кошмары					
Тошнота					
Боль в горле					

- Мы обычно требуем, чтобы наблюдатели непосредственно видели участника в среднем 2 ч в сутки.
- Мы используем варианты ответов от 0 до 4, так что мы можем создать вербальную привязку для каждого ответа. Более обширный набор вариантов ответа (например, 0–100), вероятно, будет иметь большую чувствительность, но его сложнее интерпретировать.
 - Шкала не маркируется как шкала для оценки отмены, поскольку пациенты 1) приходят в замеша-

- тельство, когда их просят заполнить шкалу «отмены» до прекращения курения, и 2) иногда склонны не сообщать о некоторых симптомах во время воздержания, если они не считают их связанными с отменой.
- Мы приветствуем ознакомление читателей с недавним обзором методологических проблем при оценке симптомов отмены табака. Пожалуйста, оцените себя в течение последних 24 ч: 0 — нет, 1 — незначительно, 2 — легкая степень, 3 — умеренная степень, 4 — тяжелая степень.

Список литературы

- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision: ICD-10. World Health Organization (WHO): Geneva, 1992. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 5th ed: DSM-5. — Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013. — ISBN 978-0890425558. <http://www.psychiatry.org/practice/dsm>.
- Global Adult Tobacco Survey (GATS): Russian Federation 2009. Country report: http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf.
- Heatherton F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire // Br. J. Addict. — 1991. — Vol. 86(9). — P. 1119–1127. PMID: 1932883 PubMed — indexed for MEDLINE.
- Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence // Nicotine Tob. Res. — 2012. — Vol. 14(1). — P. 75–78. doi:10.1093/ntr/ntr137.
- Fiore M.C., Jaén C.R., Baker T.B., Bailez W.C., Benowitz N.L., Curry S.J., Dorfman S.F., Froelicher E.S., Goldstein M.G., Heaton C.G., Henderson P.N., Heyman R.B., Koh H.K., Kottke T.E., Lando H.A., Mecklenburg R.E., Mermelstein R.J., Mullen P.D., Orleans C.T., Robinson L., Stitzer M.L., Tomassello A.C., Villejo L., Wewers M.E., Murray E.W., Bennett G., Hershman S., Husten C., Morgan G., Williams C., Christiansen B.A., Piper M.E., Hasselblad V., Fraser D., Theobald W., Connell M., Leitzke C. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services // Rockville (MD). — 2008. — Abstractum. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952>.
- Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013. — Vol. 5. — CD009329. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
- Kralikova E., Kmetova A., Stepankova L., Zvolaska K., Davis R., West R. Fifty-two-week continuous abstinence rates of smokers being treated with varenicline versus nicotine replacement therapy // Addiction 2013. — Vol. 108(8). — P. 1497–1502. doi: 10.1111/add.12219.
- West R., Hajek P., Stead L., Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard // Addiction 2005. — Vol. 100(3). — P. 299–303. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00995.x.
- Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews // Addiction 2014. — Vol. 109(9). — P. 1414–1425. doi: 10.1111/add.12633.
- Zwar N., Richmond R., Borland R. et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. The Royal Australian College of General Practitioners. — Melbourne, 2011. <http://www.treatobacco.net/en/uploads/documents/Treatment%20Guidelines/Australia%20treatment%20guidelines%20in%20English%202011.pdf>.
- The New Zealand Guidelines to Help People to Stop Smoking. Update September 14, 2014. ISBN 978-0-478-42809-4 (print), 978-0-478-42810-0 (online). <http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-guidelines-helping-people-stop-smoking>.
- Králiková E., Češka R., Pánková A., Štěpánková L., Zvolská K., Felbrová V., Kulovaná S., Zvolský M. Tobacco dependence treatment guidelines // Vnitr. Lek. — 2015. — Spring; Vol. 61, Suppl. 1. — P. 4–15. Czech. PubMed PMID: 26056708.
- Singh S., Loke Y.K., Spangler J.G., Furberg C.D. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis // Can. Med. Assoc. J. — 2011. — Vol. 183. — P. 1359–1366. doi: 10.1503/cmaj.110218.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information. — 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>.
- Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.
- Thomas K.H., Martin R.M., Knipe D.W., Higgins J.P., Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2015. — Mar 12, Vol. 350. — h1109. doi:10.1136/bmj.h1109.
- Cinciripini P.M., Robinson J.D., Karam-Hage M., Minnix J.A., Lam C., Versace F., Brown V.L., Engemann J.M., Wetter D.W. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal // JAMA Psychiatry. — 2013. — May; Vol. 70(5). — P. 522–533. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
- World Bank. Curbing the epidemic — governments and the economics of tobacco control (English). World Bank: Washington DC 1999. <http://documents.worldbank.org/curated/>

- en/1999/05/437174/curbing-epidemic-governments-economics-tobacco-control.
20. Králíková E., Kmetřová A., Štěpánková L., Zvolská K., Felbrová V., Kulovaná S., Bortlíček Z., Blaha M., Fraser K. Tobacco dependence, the most important cardiovascular risk factor: treatment in the Czech Republic // *Physiol Res.* — 2014. — Vol. 63, Suppl. 3. — S. 361–368. PubMed PMID: 25428741.
 21. Hughes J.R., Hatsukami D.K. Signs and symptoms of tobacco withdrawal // *Arch. Gen. Psychiatr.* — 1986. — Vol. 43. — P. 289–294. doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800030107013.
- ## Bibliography
1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision: ICD-10. World Health Organization (WHO): Geneva 1992. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>.
 2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 5th ed: DSM-5. — Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013. — ISBN 978-0890425558. <http://www.psychiatry.org/practice/dsm>.
 3. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Russian Federation 2009. Country report: http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf.
 4. Heatherston F., Kozłowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire // *Br. J. Addict.* — 1991. — Vol. 86(9). — P. 1119–1127. PMID: 1932883 PubMed — indexed for MEDLINE.
 5. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence // *Nicotine Tob. Res.* — 2012. — Vol. 14(1). — P. 75–78. doi:10.1093/ntr/ntr137.
 6. Fiore M.C., Jaén C.R., Baker T.B., Bailez W.C., Benowitz N.L., Curry S.J., Dorfman S.F., Froelicher E.S., Goldstein M.G., Heaton C.G., Henderson P.N., Heyman R.B., Koh H.K., Kottke T.E., Lando H.A., Mecklenburg R.E., Mermelstein R.J., Mullen P.D., Orleans C.T., Robinson L., Stitzer M.L., Tomassello A.C., Villejo L., Wewers M.E., Murray E.W., Bennett G., Heishman S., Husten C., Morgan G., Williams C., Christiansen B.A., Piper M.E., Hasselblad V., Fraser D., Theobald W., Connell M., Leitzke C. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services // Rockville (MD). — 2008. — Abstractum. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952>.
 7. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 5. — CD009329. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
 8. Kralikova E., Kmetova A., Stepankova L., Zvolaska K., Davis R., West R. Fifty-two-week continuous abstinence rates of smokers being treated with varenicline versus nicotine replacement therapy // *Addiction* 2013. — Vol. 108(8). — P. 1497–1502. doi: 10.1111/add.12219.
 9. West R., Hajek P., Stead L., Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard // *Addiction* 2005. — Vol. 100(3). — P. 299–303. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00995.x.
 10. Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews // *Addiction* 2014. — Vol. 109(9). — P. 1414–1425. doi: 10.1111/add.12633.
 11. Zwar N., Richmond R., Borland R. et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. The Royal Australian College of General Practitioners. — Melbourne, 2011. <http://www.treatobacco.net/en/uploads/documents/Treatment%20Guidelines/Australia%20treatment%20guidelines%20in%20English%202011.pdf>.
 12. The New Zealand Guidelines to Help People to Stop Smoking. Update September 14, 2014. ISBN 978-0-478-42809-4 (print), 978-0-478-42810-0 (online). <http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-guidelines-helping-people-stop-smoking>.
 13. Králíková E., Češka R., Pánková A., Štěpánková L., Zvolská K., Felbrová V., Kulovaná S., Zvolský M. Tobacco dependence treatment guidelines // *Vnitř. Lek.* — 2015. — Spring; Vol. 61, Suppl. 1. — P. 4–15. Czech. PubMed PMID: 26056708.
 14. Singh S., Loke Y.K., Spangler J.G., Furberg C.D. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis // *Can. Med. Assoc. J.* — 2011. — Vol. 183. — P. 1359–1366. doi: 10.1503/cmaj.110218.
 15. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information. — 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>.
 16. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2012. — Vol. 344. — e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.
 17. Thomas K.H., Martin R.M., Knipe D.W., Higgins J.P., Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2015. — Mar 12, Vol. 350. — h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.
 18. Cinciripini P.M., Robinson J.D., Karam-Hage M., Minnix J.A., Lam C., Versace F., Brown V.L., Engelmann J.M., Wetter D.W. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — May; Vol. 70(5). — P. 522–533. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
 19. World Bank. Curbing the epidemic — governments and the economics of tobacco control (English). World Bank: Washington DC 1999. <http://documents.worldbank.org/curated/en/1999/05/437174/curbing-epidemic-governments-economics-tobacco-control>.
 20. Králíková E., Kmetřová A., Štěpánková L., Zvolská K., Felbrová V., Kulovaná S., Bortlíček Z., Blaha M., Fraser K. Tobacco dependence, the most important cardiovascular risk factor: treatment in the Czech Republic // *Physiol Res.* — 2014. — Vol. 63, Suppl. 3. — S. 361–368. PubMed PMID: 25428741.
 21. Hughes J.R., Hatsukami D.K. Signs and symptoms of tobacco withdrawal // *Arch. Gen. Psychiatr.* — 1986. — Vol. 43. — P. 289–294. doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800030107013.

Поступила в редакцию 10.11.2015 г.

УДК 613.846

Программа отказа от табакокурения санатория «Плес»

Н.В. Кузьмичева, Т.Ю. Цыгина, О.А. Суховская, П.К. ЯблонскийСанкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Минздрава России

Smoking cessation program in sanatorium «Ples»

N. Kuz'micheva, T.Yu. Tsygina, O.A. Sukhovskaya, P.K. Yablonskii

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

Цель исследования: определить эффективность групповых занятий по отказу от курения и телефонной поддержки на протяжении первого месяца отказа от табакокурения в условиях санаторно-курортного лечения больных, прошедших курс лечения от ТК. Пациентам (69 человек), давшим согласие на участие в Программе отказа от курения, проводилась диагностика никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), определение статуса курения, анализировался предыдущий опыт отказа от табака, проводилось медицинское обследование. Продолжительность группового занятия составляла 1,5 ч. Численность группы — от 5 до 15 человек. Для пациентов составлялась индивидуальная программа, включающая комплекс занятий, направленных на повышение мотивации к отказу от курения, обучение методам самопомощи при возникновении желания курить, обучение преодолению стресса и волнения; комплекс лечебной гимнастики, физиотерапевтических процедур, диетической терапии и терренкура. В день отказа снизили число выкуриваемых сигарет 55 человек (79,7%), 8 человек (11,6%) отказались от курения табака. На 3-й день не курили 16 человек (23,2%), через 14 дней — 30 человек (43,5%), через 6 мес не курили 25 человек из 51 (49,1%), снизили количество выкуриваемых сигарет 10 человек (19,6%), 15 пациентов не ответили на телефонные звонки (29,4%), один участник (1,9%) возобновил курение на фоне приема алкоголя. Таким образом, проведенное исследование показало, что помощь лицам, относящимся к контингентам противотуберкулезных учреждений, и пациентам с саркоидозом, медицинским

работникам, желающим избавиться от никотиновой зависимости, оказываемая в условиях санатория, является эффективной и позволяет добиться долгосрочного отказа от табакокурения.

Ключевые слова: табакокурение, отказ от табакокурения, санаторно-курортное лечение

Summary

The purpose of research — to determine the effectiveness of group sessions for smoking cessation in a sanatorium after treatment of tobacco dependence and telephone support for first month of smoking cessation. Patients (69 people) who have agreed to participate in a smoking cessation program, filled in nicotine dependence test (Fagerstrom test), questionnaires of smoking status, previous experience of tobacco quitting, conducted a medical examination. Duration of group sessions was 1,5 hours. 5 to 15 people were in one group. Patients had individually designed programs for increasing motivation to quit smoking, training in self-help when a desire to smoke, learning to cope with stress and anxiety, a complex of therapeutic exercises, physiotherapy, dietary therapy and activities. *Results.* On quit smoking day 55 people (79.7%) reduced the cigarettes smoked number, 8 patients (11.6%) refused to tobacco smoking. On day 3, 16 people did not smoked (23.2%), 14 days — 30 people (43.5%). In 6 months 25 of 51 (49.1%) did not smoke and 10 people (19.6%) reduced the number of cigarettes smoked, 15 patients did not respond to telephone calls (29.4%), one participant (1.9%) resumed smoking while taking alcohol. Thus, the study showed that the assistance in sanatorium to persons with

tuberculosis and sarcoidosis, health professionals, who want to get rid of nicotine addiction is effective and allows to reach long-term quit smoking tobacco.

Keywords: tobacco smoking quit smoking, sanatorium treatment

Введение

Табакокурение и обусловленная им табачная интоксикация являются одним из основных этиологических и патогенетических факторов многих респираторных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний. Всемирной организацией здравоохранения отказ от табакокурения (ТК) признан одной из самых эффективных мер профилактики хронических неинфекционных заболеваний, снижения смертности и увеличения продолжительности жизни. Для подавляющего большинства курильщиков ТК — не просто баловство или привычка, а определенный вид расстройства, заболевание — табакизм, сопровождающийся развитием никотиновой зависимости (НЗ), возникающей вследствие влияния никотина на никотиновые ацетилхолинорецепторы (nAChR) дофаминовых нейронов, расположенных в вентральной покрышечной области среднего мозга [1]. Именно поэтому, несмотря на то, что большинство курящих хотели бы прекратить курение, самостоятельно эффективно отказаться (и не курить, по крайней мере, 12 мес) могут только 2–7% курящих людей. В случае отказа от курения у заядлых курильщиков может возникать синдром отмены, который включает страстное желание закурить, беспокойство, раздражительность, плохое настроение, повышение аппетита, затруднения с концентрацией внимания. Именно поэтому многим курящим необходима медицинская помощь при отказе от потребления табака.

Эта проблема актуальна и для больных туберкулезом (ТБ), при котором распространенность ТК варьирует от 12% в Австралии до 69% в Бангладеш и составляет 95% среди беднейших слоев населения [2–5]. Увеличение заболеваемости и ухудшение результатов лечения ТБ при ТК происходят из-за влияния хронической интоксикации компонентами табачного дыма на клетки и ткани организма, в первую очередь, на клетки органов дыхания, на иммунокомпетентные клетки, а также вследствие изменения фармакокинетики противотуберкулезных препаратов, в частности, доказано снижение концентрации левофлоксацина, цефотаксима и кларитромицина [6]. Эксперты ВОЗ разработали единую концепцию по борьбе против табакокурения и ТБ, в которую включены следующие положения [5]:

- проводить борьбу против табака везде, но особенно там, где люди подвергаются риску инфицирования ТБ;

- координировать национальные программы по борьбе против ТБ и табакокурения;
- проводить обучение работников здравоохранения — фтизиатров — методам помощи в отказе от табакокурения;
- предлагать больным туберкулезом отказ от курения, консультирование и лечение;
- способствовать отказу от курения и введению запрета на курение в медицинских учреждениях;
- интегрировать краткие консультации по проблеме табака в деятельность медицинских работников;
- осуществлять меры помощи по прекращению курения.

Цель исследования: определить эффективность групповых занятий по отказу от курения в условиях санаторно-курортного лечения больных, прошедших курс лечения ТК, и телефонной поддержки их на протяжении первого месяца отказа от табакокурения.

Материалы и методы исследования

Пациентам (69 человек), давшим согласие на участие в Программе отказа от курения, проводилась диагностика никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), определение статуса курения, анализировался предыдущий опыт отказа от табака. Медицинское обследование включало общий осмотр, измерение артериального давления, пульса, массы тела и роста, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, проведение функциональных проб (ЭКГ, ФВД, пульсоксиметрия), при необходимости — рентгенологическое исследование легких и консультацию пульмонолога. В зависимости от результатов обследования, имеющихся противопоказаний и желания пациента определялась установка на полный отказ от табака либо на постепенное сокращение числа выкуриваемых сигарет. Продолжительность группового занятия составляла 1,5 ч. Численность группы — от 5 до 15 человек.

Пациентам составлялась индивидуальная программа, состоящая из:

- 1) комплекса занятий, направленных на повышение мотивации к отказу от курения, обучение методам самопомощи при возникновении желания курить, обучение преодолению стресса и волнения (в том числе в формате по скайпу с участием ведущих специалистов Консульта-

- тивного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака); по профилактике рецидивов курения;
- 2) комплекса лечебной гимнастики, включающего дыхательную гимнастику, пальцевую гимнастику, тренировку мышц плечевого пояса, психофизическую тренировку и занятия на кардиотренажерах;
 - 3) комплекса физиотерапевтических процедур, направленных на улучшение дренажной функции бронхов (отхаркивающее и бронхолитическое воздействие), включающего галотерапию, ароматерапию, аэроионотерапию, ингаляции с отхаркивающими и бронхолитиками, массаж грудной клетки (ручной или вакуумный), фиточай, кислородный коктейль;
 - 4) диетической терапии;
 - 5) терренкура.

По показаниям назначалось медикаментозное лечение: никотинзаместительная терапия (НЗТ), антагонисты и агонисты никотиновых холинорецепторов (варениклин, цитизин), анксиолитики, бронхолитики, муколитики.

Все лица, получившие помощь в отказе от курения на базе филиала «Санаторий «Плес» ФГБУ «СПб НИИФ»

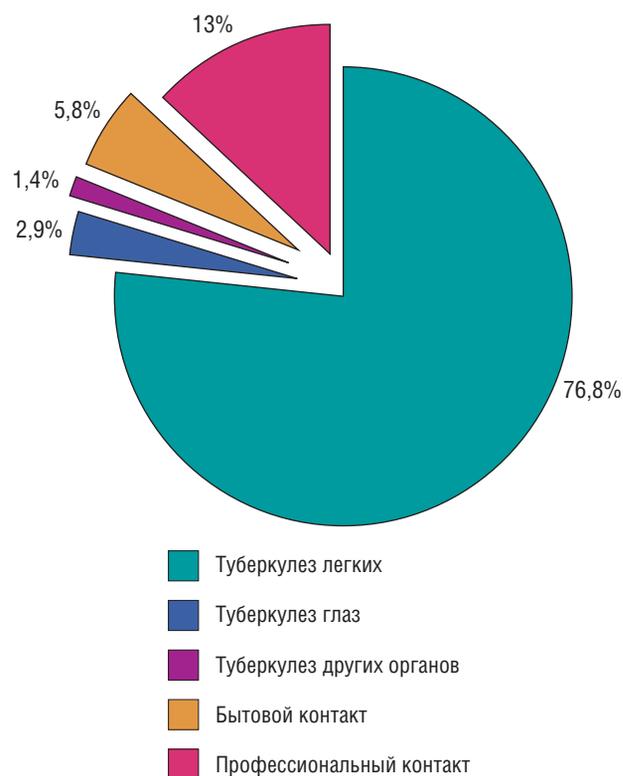


Рис. 1. Распределение участников Программы по основному диагнозу

МЗ России, в последующем находились под наблюдением специалистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака для определения эффективности помощи и изменений в курительном поведении, а также возможной коррекции плана отказа от курения и профилактики рецидива. Такое наблюдение осуществляется посредством контактов по телефону через 1, 3, 6 и 12 мес после окончания лечения в санатории «Плес».

Результаты и их обсуждение

Всего обследованы 69 человек, согласившихся на участие в Программе отказа от ТК: 19 женщин (27,5%) и 50 мужчин (72,5%) в возрасте от 21 до 79 лет (средний возраст — 53 года). Большинство обратившихся за помощью в отказе от ТК были пациенты с клинически излеченным туберкулезом легких — 53 человека (76,8%). Эти данные отражены на рис. 1.

Сопутствующие хронические заболевания были диагностированы у большинства пациентов (72,2%) (рис. 2).

Наиболее частыми сопутствующими патологиями были хронический бронхит (29%) и ХОБЛ (10,1%). Кроме того, 10,1% участников имели в анамнезе сопутствующую гипертоническую болезнь, а 4,3% (3 человека) — инфаркт миокарда.

Длительность ТК составила в среднем 31 год (от 7 до 60 лет), а число выкуриваемых в день сигарет — 17 штук (от 2 до 40 сигарет в день). В среднем мужчины закуривали впервые в 15 лет, женщины — в 20 лет, регулярно начали курить в 18 и 23 года соответственно, при этом начали курить в возрасте до 13 лет 34% мужчин (17 человек) и только 5% женщин (1 человек) (рис. 3). Соответственно, и длительность ТК у мужчин была достоверно больше.

Мужчины в среднем выкуривали в день 18 сигарет, женщины — 14 ($p < 0,05$).

Большинство участников Программы росли в семье, где курил отец, — 32 человека (46,4%), а у 4 человек (5,8%) курила мать. 65 человек (94,2%) указали, что их друзья курят, а 22 (31,9%) участника отметили, что курит близкий им человек. Три пациента (4,3%) периодически курили кальян.

Для 20 обследуемых это был первый опыт отказа от табака, 2 раза пытались бросить курить 21 человек (30,4%), 1 раз — 14 человек (20,3%), 3 раза — 14 человек (20,3%). Минимальный период воздержания от сигарет составлял 1 час, максимальный — 6 лет. Среди причин, побудивших к отказу от ТК, большинство участников указали заболевание туберкулезом (29%), 6 человек (8,7%) сказали, что просто надоело курить, 8 человек (11,6%) отказались от ТК для сохранения своего здоровья, 5 пациенток (7,2%) бросали курить

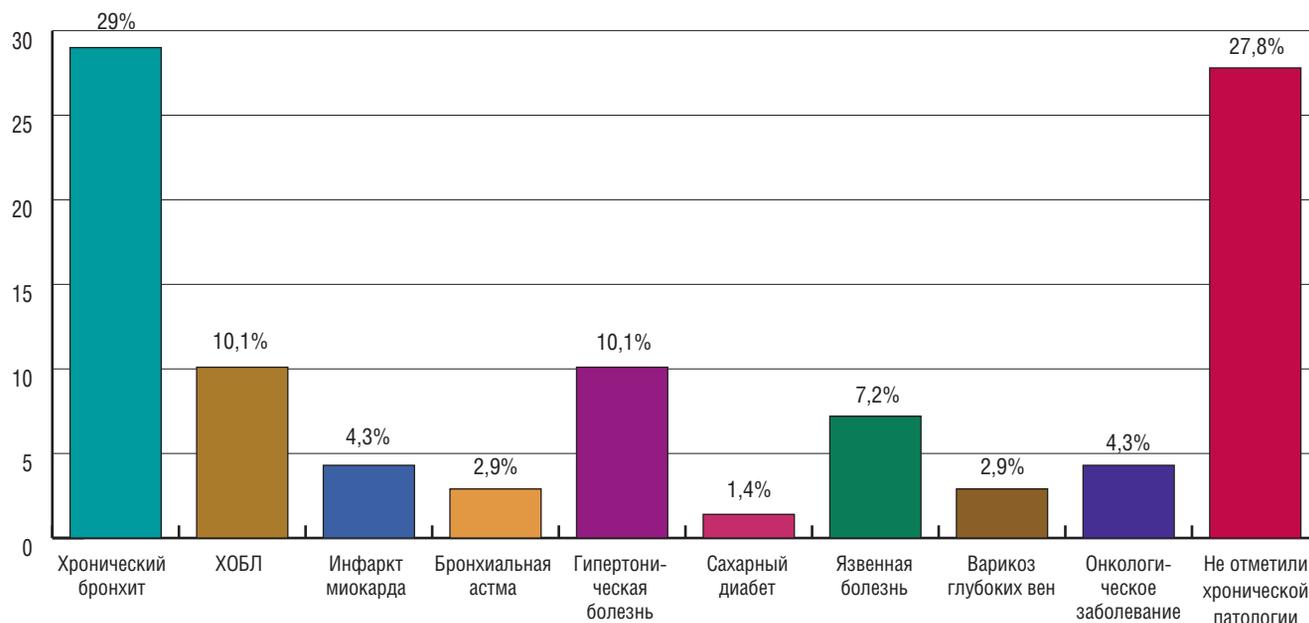


Рис. 2. Сопутствующие хронические заболевания участников Программы

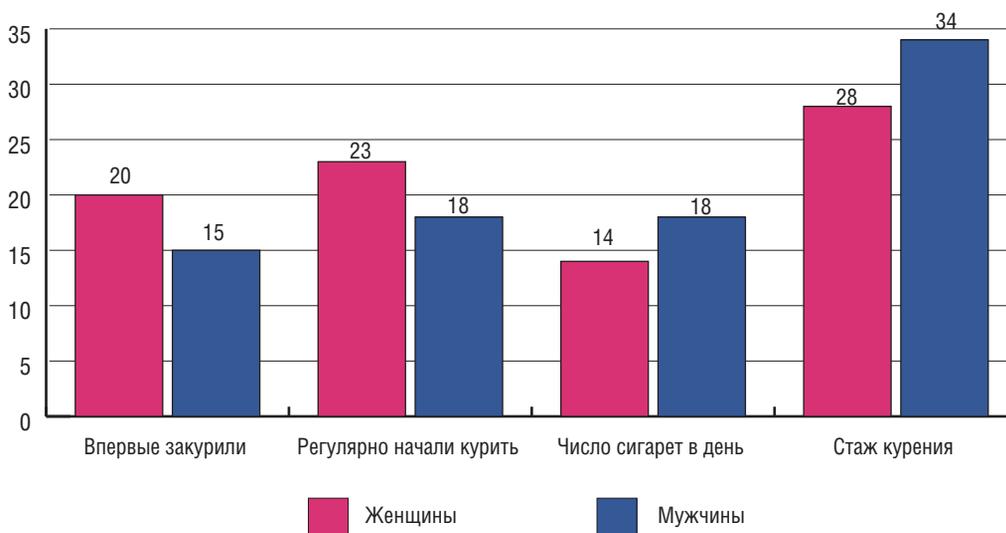


Рис. 3. Длительность и статус курения сигарет у мужчин и женщин

во время беременности, для двоих (2,7%) пациентов важным было снижение материальных затрат.

Из всех участников Программы 41 человек (59,4%) ранее пытался отказаться от курения самостоятельно, без какой-либо помощи, четверо (5,8%) использовали цитизин, один пациент (1,4%) — гипноз, три пациента (4,3%) следовали советам врача, двое (2,9%) прибегали к чтению книги Аллена Карра. Следует отметить, что большинство участников Программы отмечали выраженный синдром отмены при отказе от ТК (52,2%), у 23,2% симптомы отмены были выражены слабо, в 24,6% случаев пациенты затруднились с ответом (рис. 4).

При поступлении в санаторий каждый пациент отвечал на вопросы по статусу курения. Курящим пациентам предлагалось принять участие в групповом занятии, целью которого являлось информирование о воздействии табакокурения на состояние здоровья, способах преодоления табачной зависимости, методах, используемых в санатории «Плес».

Всем участникам Программы проводили тест Фагерстрема на определение степени никотиновой зависимости. Этот тест включает 6 вопросов, при суммировании кодов ответов на которые получается значение кода степени никотиновой зависимости (НЗ). Около

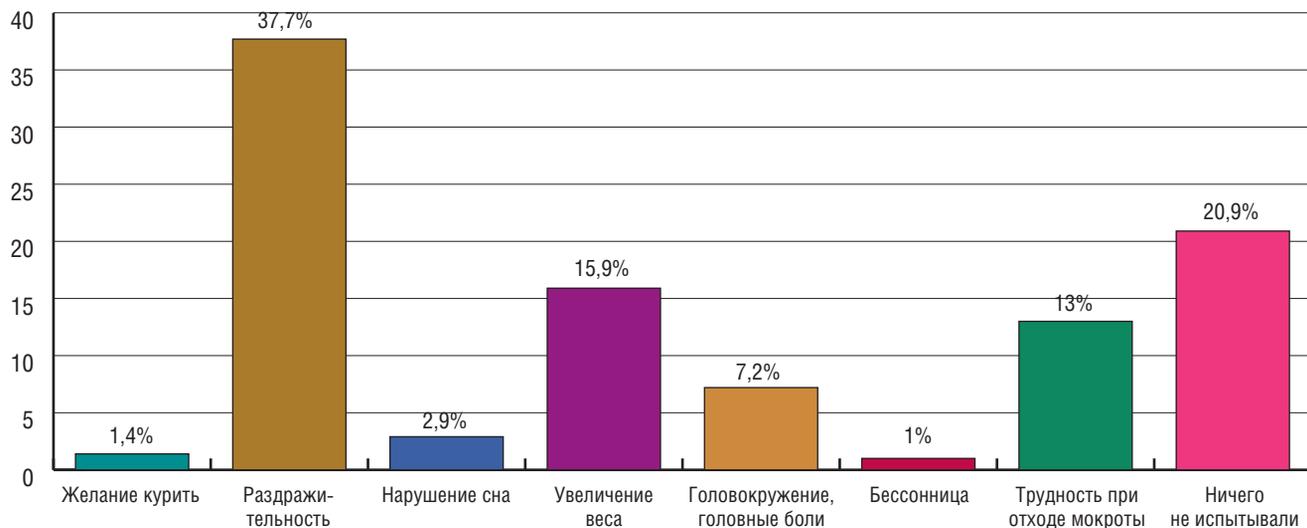


Рис. 4. Проявления синдрома отмены при предшествующем опыте отказа от курения

половины пациентов имели слабую и очень слабую степени никотиновой зависимости (55%) и нуждались, в основном, в коррекции поведенческих стереотипов. В 45% случаев курящие имели среднюю, высокую и очень высокую никотиновую зависимость, требующую лечения табачной зависимости и комплексного подхода к купированию синдрома отмены (рис. 5).

После проведения первичного обследования и тестирования двое пациентов отказались от участия в группе, мотивируя готовностью отказаться от курения самостоятельно. На момент выписки из санатория, с их слов, им удалось уменьшить количество выкуриваемых

сигарет на 5 штук. Еще одна пациентка отказалась от продолжения участия в Программе на 5-й день.

В день отказа снизили число выкуриваемых сигарет 55 человек (79,7%), 8 человек (11,6%) совсем отказались от курения табака. На 3-й день не курили 16 человек (23,2%), а 50 человек (72,5%) продолжали снижать количество выкуриваемых в день сигарет. К 14-му дню начала занятий полностью отказались от курения 30 человек (43,5%), и 33 человека (47,8%) продолжали постепенно снижать число выкуриваемых сигарет.

Через 180 дней не курили 25 человек из 51, у которых прошло 6 мес от начала отказа от ТК (49,1%), снизили количество выкуриваемых сигарет 10 человек (19,6%), 15 пациентов не ответили на телефонные звонки (29,4%), один участник (1,9%) возобновил курение на фоне приема алкоголя.

В литературе приводятся различные данные об эффективности поведенческих методик, в частности, проведение групповых занятий увеличивает шансы долгосрочного отказа в 1,1–2,0 раза (чаще всего приводятся данные о 10–20% успешности отказа), поэтому дополнительное комплексное лечение сопутствующих и ассоциированных с ТК заболеваний, как показал наш опыт, значительно повышает эффективность отказа от ТК как по сравнению с только групповой терапией, так и с только когнитивно-поведенческой телефонной поддержкой [7–9].

Таким образом, проведенное исследование показало, что помощь лицам, относящимся к контингентам противотуберкулезных учреждений, и пациентам с саркоидозом, медицинским работникам, желающим избавиться от никотиновой зависимости, оказываемая в условиях санатория, является эффективной и позволяет добиться долгосрочного отказа от табакокурения.

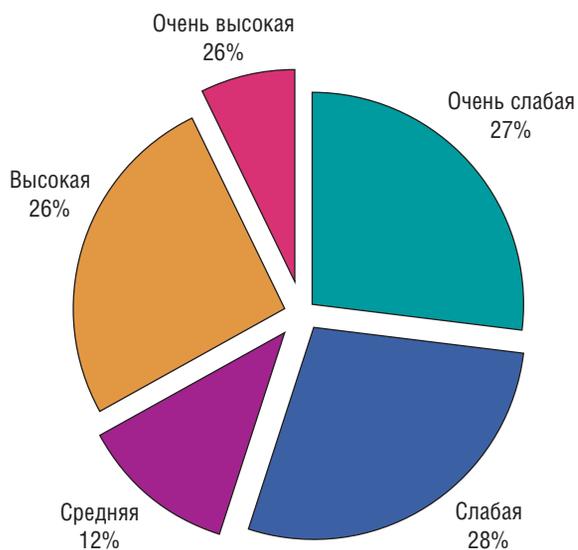


Рис. 5. Распределение участников Программы по степени никотиновой зависимости

Список литературы

1. Левшин В.Ф. Табакизм: патогенез, диагностика и лечение. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. — 128 с.
2. Davies P.D., Yew W.W., Ganguly D., Davidow A.L., Reichman L.B., Dheda K., Rook G.A., Trans R. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis // Soc. Trop. Med. Hyg. — 2006. — Apr.; Vol. 100(4). — P. 291–298.
3. Mueller D., Uibel S., Braun M., Klingelhofer D., Takemura M., Groneberg D.A. Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ) — the protocol of a new study // J. of Occupational Medicine and Toxicology. — 2011. — Vol. 6. — P. 35. doi: 10.1186/1745-6673-6-35.
4. Chiang C.Y., Slama K., Enarson D.A. Associations between tobacco and tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2007. — Mar.; Vol. 11(3). — P. 258–262.
5. Доклад ВОЗ «Туберкулез и табак». — 2009. — www.who.int/tb.
6. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 9. — С. 24–28.
7. Raja M., Saha S., Mohd S., Narang R., Reddy L.V., Kumari M. Cognitive Behavioral Therapy versus Basic Health Education for Tobacco Cessation among Tobacco Users: A Randomized Clinical Trail // J. Clin. Diagn. Res. — 2014. — Vol. 8(4). — P. 47–49.
8. Bala M.M., Lesniak W. Efficacy of non-pharmacological methods used for treating tobacco dependence: meta-analysis // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2007. — Nov-Dec; Vol. 117(11–12). — P. 504–511.
9. Яблонский П.К., Суховская О.А. Организация консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. — № 1. — С. 30–33.

Bibliography

1. Levshin V.F. Tabakizm: patogenez, diagnostika i lechenie. — M.: IMA-PRESS, 2012. — 128 s. (rus)
2. Davies P.D., Yew W.W., Ganguly D., Davidow A.L., Reichman L.B., Dheda K., Rook G.A. Trans R. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis // Soc. Trop. Med. Hyg. — 2006. — Apr.; Vol. 100(4). — P. 291–298.
3. Mueller D., Uibel S., Braun M., Klingelhofer D., Takemura M., Groneberg D.A. Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ) — the protocol of a new study // J. of Occupational Medicine and Toxicology. — 2011. — Vol. 6. — P. 35. doi: 10.1186/1745-6673-6-35.
4. Chiang C.Y., Slama K., Enarson D.A. Associations between tobacco and tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2007. — Mar.; Vol. 11(3). — P. 258–262.
5. Doklad VOZ «Tuberkulez i tabak». — 2009. — www.who.int/tb. (rus)
6. Shprykov A.S. Klinicheskie osobennosti tuberkuleza lyogkix u kuryashhix bolnyx // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2011. — N 9. — S. 24–28. (rus)
7. Raja M., Saha S., Mohd S., Narang R., Reddy L.V., Kumari M. Cognitive Behavioral Therapy versus Basic Health Education for Tobacco Cessation among Tobacco Users: A Randomized Clinical Trail // J. Clin. Diagn. Res. — 2014. — Vol. 8(4). — P. 47–49.
8. Bala M.M., Lesniak W. Efficacy of non-pharmacological methods used for treating tobacco dependence: meta-analysis // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2007. — Nov-Dec; Vol. 117(11–12). — P. 504–511.
9. Yablonskij P.K., Suxovskaya O.A. Organizaciya konsultativnoj telefonnoj pomoshhi pri otkaze ot tabakokurenija v Rossijskoj Federacii // Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii. — 2014. — N 1. — S. 30–33. (rus)

Поступила в редакцию 19.10.2015 г.

УДК 613.846

Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака

О.В. ФилипповаПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Partial agonists of nicotinic receptors in treatment of dependence on tobacco

O.V. Filippova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health

© О.В. Филиппова, 2015 г.

Резюме

Для облегчения отказа от курения используются различные методы. Несмотря на широкое распространение никотинзаместительной терапии, применение частичных агонистов никотиновых рецепторов (варениклина и цитизина) представляется более перспективным. Варениклин и цитизин имеют ряд различий по фармакокинетике, фармакодинамике, ограничениям по применению. Прямое сравнение цитизина и варениклина не проводилось. В обзоре обсуждаются фармакологические свойства препаратов и их возможное влияние на терапевтические эффекты.

Ключевые слова: курение, зависимость, никотиновые рецепторы, варениклин, цитизин

Summary

Various methods are used for smoking cessation. To facilitate refusal of smoking, various methods are used. Despite a wide circulation a nicotine replacement therapy, application of partial agonists of nicotinic receptors (varenicline and cytisine) is represented to more perspective. Varenicline and cytisine have a series of differences on a pharmacokinetics, a pharmacodynamics, restrictions on application. Direct comparison of cytisine and varenicline wasn't carried out. Pharmacological properties of preparations and their possible influence on therapeutic effects are discussed.

Keywords: smoking cessation, nicotinic receptors, varenicline, cytisine

Согласно данным ВОЗ (2015) табак убивает до половины употребляющих его людей. Табакокурение является одним из четырех основных факторов риска, которые лежат в основе глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний — рака, сердечно-сосудистых болезней, болезни легких и диабета. Ежегодно табак приводит почти к 6 миллионам случаев смерти, из которых более 5 миллионов случаев происходит среди потребителей и бывших потребителей табака, и более 600 000 — среди некурящих людей, вынужденных курить пассивно [1].

Подавляющее большинство курильщиков (68–87%) признают, что никотин оказывает пагубное влияние на здоровье [2]. Семьдесят процентов курильщиков сообщают, что хотели бы отказаться от своей привычки, и каждый год 40% действительно пытаются не курить в течение, по крайней мере, 1 дня [3]. Вместе с тем приблизительно 80% людей, которые пытаются бросить курить, в течение 1 мес возвращаются к табаку [3]. По данным Американского онкологического общества, «лишь от 4 до 7% людей способны бросить курить с одной попытки без лекарств или иной помощи» [4].

Причина проблем с отказом от курения в том, что никотиновая зависимость является как психологической, так и физической, и по степени приверженности не уступает кокаину и героину [4]. В преамбуле Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (WHO Framework Convention on Tobacco Control) отмечается, что «...сигареты и некоторые другие изделия, содержащие табак, являются высокотехнологичными изделиями, разработанными таким образом, чтобы создавать и поддерживать зависимость» [5]. Физическая зависимость связана с действием никотина на организм и проявляется, как правило, у тех, кто курил в течение нескольких недель или дольше [4].

Никотин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и распространяется по ткани мозга с высокой концентрацией в гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, стволе и коре головного мозга. Он взаимодействует с никотиновыми холинергическими рецепторами, активация которых вызывает высвобождение катехоламинов, включая норадреналин, дофамин, а также ацетилхолина, серотонина, бета-эндорфинов и глутамата. Человек ощущает наслаждение, повышение работоспособности, снижение тревоги, уменьшение голода. Никотиновая зависимость большей частью связана с высвобождением дофамина [6]. При прекращении или сокращении потребления табака в течение нескольких часов после последней сигареты проявляются симптомы отмены [4], которые достигают максимума через 48 ч после отказа и длятся до 12 нед. Признаками синдрома отмены являются беспокойство, раздражительность, плохое настроение, повышение аппетита, затруднение концентрации внимания и страстное желание закурить [6].

Для облегчения отказа от курения используются различные методы. В России наиболее популярным из них является фармакотерапия: пятая часть тех (20,1%), кто предпринимает попытки бросить курить, используют лекарственные препараты, помогающие избавиться от никотиновой зависимости. Гораздо меньшая доля курильщиков, пытавшихся отказаться от своей привычки, использовали психологические консультации (3,5%) или немедикаментозные методы (3,7%) [7].

Одним из наиболее распространенных методов прекращения курения табака является никотинзаместительная терапия (НЗТ). В основе НЗТ лежит идея о необходимости поддержать силу воли в процессе отказа от курения путем облегчения симптомов отмены. Применение низких доз никотина устраняет проявления синдрома отмены без вредного воздействия остальных компонентов табака. Последнее достаточно важно, так как в табачном дыме присутствует более 4000 химических веществ, из которых по меньшей мере 250 известны как вредные, а более 50 — как канцерогены [1].

К препаратам НЗТ, содержащим медицинский никотин, относятся [4]:

- 1) трансдермальные никотиновые пластыри, способствующие поддержанию постоянного уровня никотина в крови при постепенном отказе от табака или прекращении курения;
- 2) жевательные резинки;
- 3) ингаляторы;
- 4) спреи для носа и ротовой полости;
- 5) капли;
- 6) таблетки;
- 7) леденцы.

Кокрановский обзор показал, что наилучшие результаты применения НЗТ отмечены у лиц, выкуривающих небольшое количество сигарет в день (до 10–15 сигарет в сутки). Более эффективно использование комбинации разных форм НЗТ [8]. НЗТ безопасна для взрослых курильщиков, но беременным женщинам и людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо наблюдение врача.

Вместе с тем НЗТ не лишена недостатков. Имеются многочисленные побочные эффекты, связанные с действием никотина, часто развиваются симптомы раздражения в месте введения препарата, однако серьезные побочные эффекты редки. Возможна передозировка никотина [4]. Известны случаи, когда вместо курения пациент начинал зависеть от никотинсодержащей жевательной резинки, поэтому не рекомендуется использовать этот вид лечения более 6 мес [4].

Кроме того, НЗТ устраняет только проявления физической зависимости. У курильщиков психологическая зависимость выражена достаточно сильно, даже при отсутствии симптомов отмены пациент испытывает желание покурить. Если на фоне приема никотинсодержащих препаратов курильщик поддастся соблазну, эффекты препарата НЗТ и никотина табака будут суммироваться. В результате передозировки никотина возможно развитие отравления. FDA не рекомендует использовать НЗТ при продолжающемся курении [4]. Если суммарная доза никотина будет ниже токсической, никотиновые рецепторы в мозге пациента получат достаточную стимуляцию при курении. Как следствие потребления табака станет основным «триггерным моментом» удовольствия, что отрицательно повлияет на результаты лечения.

Более успешной стратегией является использование частичных агонистов никотиновых рецепторов, к которым относятся цитизин и варениклин.

Цитизин — частичный агонист никотиновых рецепторов, алкалоид растения *Cytisus laburnum*, был описан в 1818 году [9]. Цитизин достаточно широко использовался как дыхательный аналептик. Препарат цитизина Табекс активно применялся для отказа

от курения в СССР, странах Центральной и Восточной Европы, начиная с 1960-х годов [8]. Достоинством цитизина является его низкая себестоимость [8, 10, 11].

Более изученным средством является вещество, созданное путем модифицирования молекулы цитизина, — варениклин (Чампикс). Препарат разработан группой ученых под руководством J.W. Сое как средство для лечения табакозависимости. Долгое время попытки внести изменения в молекулу цитизина приводили к улучшению фармакокинетики, но при этом вещества являлись полными антагонистами никотина: их применение препятствовало эффектам табака, что способствует у курильщиков развитию симптомов абстиненции. Для цитизина же в 1994 г. было установлено, что он является частичным агонистом никотиновых рецепторов. Изменение молекулы цитизина с сохранением холиномиметической активности привело к созданию варениклина [12].

Соединяясь с рецептором, варениклин работает как агонист, стимулируя высвобождение дофамина в мозге, что облегчает абстиненцию при прекращении курения. При этом одновременно варениклин выполняет функцию антагониста никотина, блокируя его действие на уровне рецепторов, что приводит к уменьшению получаемого от курения удовольствия. Пациенты, пытающиеся курить на фоне приема варениклина, отмечают появление индифферентности к акту закуривания сигареты, уменьшение вкусовых ощущений курения, появление отвращения к запаху табачного дыма. Благодаря своим свойствам, варениклин был одобрен более чем в 100 странах во всем мире и включен в ряд рекомендаций по прекращению курения как средство первой линии, в том числе в Китае (China Smoking Cessation Guideline) и США [4, 13, 14]. Клинические данные позволили сделать вывод, что варениклин является более предпочтительным вариантом для лечения зависимости от табака, чем цитизин [15].

Вместе с тем вопрос сравнительной эффективности и экономической целесообразности при выборе между варениклином и цитизином продолжает оставаться спорным. Кокрановский метаанализ [16] включает результаты лечения обоими препаратами, но для цитизина разброс данных был значительным, что не позволяет сделать однозначный вывод. Не смог дать однозначный ответ и анализ Leaviss и соавт. [17], объединивший данные 10 610 участников, так как прямые сравнения цитизина и варениклина отсутствуют.

Несмотря на значительное сходство фармакологических эффектов цитизина и варениклина [18], имеются существенные различия между этими лекарственными средствами. Рассмотрим ключевые фармакокинетические и фармакодинамические параметры этих препаратов более подробно.

Клиническая эффективность вещества для лечения зависимости определяется прежде всего его концентрацией в головном мозге и взаимодействием с целевым рецептором в терапевтических дозах.

Известно, что цитизин уступает варениклину по способности проникать в ЦНС [12, 15, 19]. Из-за более низкой липофильности и коэффициента разделения между органическим растворителем и водой цитизин хуже проникает через гематоэнцефалический барьер, чем никотин и варениклин, и оказывает более слабый эффект [12]. При оценке концентраций свободных фракций, не связанных с белком, оказалось, что варениклин действует преимущественно в ЦНС: AUC_{0-6h} для варениклина в мозге в 3,9 раза выше, чем в плазме, в то время как для цитизина AUC_{0-6h} в мозге всего 11% от показателей плазмы [15]. Цитизин проникает в экстрацеллюлярную жидкость головного мозга в значительно меньшей степени, чем варениклин (таблица). Подобные различия фармакокинетики могут приводить не только к отличиям в эффективности, но и к более высокому риску нежелательных эффектов, связанных с действием цитизина вне ЦНС.

Варениклин имеет больший период полувыведения [15], поэтому для достижения той же концентрации цитизин требуется принимать чаще (см. таблицу).

Фармакологическое действие цитизина и варениклина, как и никотина, реализуется за счет стимуляции никотиновых рецепторов. Н-холинорецепторы (nAChRs) относятся к суперсемейству лиганд-зависимых ионных каналов. По структуре они являются гликопротеинами и состоят из нескольких субъединиц, среди которых могут быть десять α -субъединиц у позвоночных и семь неальфа-подгрупп (субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, γ , δ , и ϵ). Виды nAChRs различаются по составу входящих в них субъединиц. Несмотря на существование большого количества нейронных подтипов nAChRs, в мозге преобладают рецепторы $4\beta 2^*$, $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 7$ [20, 21].

Активация мезолимбической дофаминовой системы, ответственной за ощущение удовольствия при курении, происходит при стимуляции Н-холинорецепторов $\alpha 4\beta 2$, на долю которых приходится более 80% высокоаффинных центров связывания никотина в мозге [18, 20]. Варениклин и цитизин являются частичными агонистами $\alpha 4\beta 2$ nAChR, активируя их и в то же время уменьшая действие никотина на эти рецепторы. За счет активации $\alpha 4\beta 2$ nAChR препараты способствуют высвобождению дофамина, устраняют эффекты абстиненции, поддерживают состояние комфорта, в то же время их эффект значительно слабее, чем у никотина. При попытке закурить на фоне лечения никотин не может связаться с рецепторами, которые заняты лекарственным веществом, поэтому удовольствия от курения пациент не испытывает. Соответственно,

Таблица

Фармакокинетика и фармакодинамика никотина, варениклина и цитизина

Показатель	Никотин	Варениклин	Цитизин
Фармакокинетика у крыс			
Связывание с белками (свободные фракции, f_u)			
f_u плазма	0,81	0,55	1,00
f_u мозг	1,00	0,67	1,00
Воздействие вещества, не связанного с белком (AUC_{0-6h}), h·ng·mL⁻¹			
Плазма _{свободный}	512	397	702
Мозг _{свободный}	1070	1570	80
Цереброспинальная жидкость (CSF)	639	495	190
Экстрацеллюлярная жидкость	495	380	36
Мозг _{свободный} AUC/Плазма _{свободный} AUC	2,10	3,90	0,11
CSF AUC/Плазма _{свободный} AUC	1,25	1,25	0,27
ECF AUC/Плазма _{свободный} AUC	0,97	0,96	0,05
Фармакокинетика у человека			
Доза, мг	–	2 × 1	4 × 1,5
Клиренс, CL, mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	–	2,3	5,2
Период полувыведения, $t_{1/2}$, ч	–	31,5	3,6
Средняя стационарная концентрация при длительном введении $C_{ss,avg}$, нМ	–	33	36
Концентрация в мозге $[B_u]_{predicted}$, нМ	–	32–131	2–10
Связывание с рецепторами <i>in vitro</i>			
$\alpha 4\beta 2$, K_i , means±SEM, нМ	16,1±4,9	0,4±0,1	2,0±0,2
$\alpha 7$, K_i , means±SEM, нМ	2110±852	125±18	5890±1250
$\alpha 3\beta 4$, K_i , means±SEM, нМ	520±120	86±16	480±63
$\alpha 6/\alpha 4\beta 4$, K_i , means±SEM, нМ	270±75	110±13	329±33
$\alpha 1\beta 1\gamma\delta$, K_i , means±SEM, нМ	2090±620	8200±1530	492±11
Агонистическая активность по сравнению с ацетилхолином относительно $\alpha 4\beta 2$ nAChRs, %	100±1	22±2,5	6,5±0,2

Примечание: в таблице приведены данные исследования [15].

устраняется причина тяги к табаку. В отличие от НЗТ, частичные агонисты помогают бороться не только с физической, но и с психологической зависимостью от табака.

Аффинитет варениклина к рецепторам $\alpha 4\beta 2$ примерно в 3 раза больше, чем у цитизина, и в 16 раз

больше, чем у никотина ($K_i = 0,06; 0,17$ и $0,95$ нмоль/л соответственно) [22, 23]. Аналогичные данные получены Rollema [15] (см. таблицу). В то же время часть исследователей считают, что цитизин и варениклин оказывают схожее действие на рецепторы $\alpha 4\beta 2$ [24]. Некоторое противоречие выводов объясняется ис-

пользованием различных методов исследования и тем, что, несмотря на схожие характеристики связывания с рецепторами $\alpha 4\beta 2$, у цитизина имеется дополнительная неконкурентная антагонистическая активность [24], роль которой в лечении зависимости от табака неизвестна.

Кроме того, существуют две формы рецепторов $\alpha 4\beta 2$: HS и LS. При оценке влияния варениклина и цитизина на рецепторы $\alpha 4\beta 2$ в ооцитах *X. Laevis* установлено, что относительно LS-формы у цитизина и варениклина эффекты *in vitro* были схожими, относительно HS-формы $\alpha 4\beta 2$ nAChR-агонизм варениклина был выражен значительно сильнее [21].

При анализе влияния веществ на нейроны бокового коленчатого ядра и гиппокампа установлено, что оба типа клеток были чувствительны к варениклину в субмикромольных концентрациях и оба типа нейронов были приблизительно в 10 раз менее чувствительны к цитизину [21].

Преимущественное участие рецепторов подтипа $\alpha 4\beta 2^*$ в развитии зависимости от курения не подвергается сомнению большинством исследователей. В то же время генетические исследования показали, что за формирование никотиновой зависимости отвечают и другие подтипы рецептора, такие как $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ и $\beta 4$ [25–27]. Важной частью мезолимбического пути, участвующего в системе вознаграждений, формировании удовольствия, смеха, зависимости, агрессии, страха и эффекта плацебо, является прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) [28], в котором многочисленны $\alpha 7$ nAChR. Активация рецепторов $\alpha 7$, представленных в прилежащем ядре, может уменьшить тягу к курению [29]. С активацией $\alpha 7$ nAChRs в мозге связывают надежды на лечение болезни Альцгеймера [30]. Относительно рецепторов $\alpha 7$ варениклин является полным агонистом, демонстрируя большую активность, чем цитизин [18, 21].

При изучении влияния препаратов на обмен дофамина в мозге установлено, что максимально возможное высвобождение дофамина при использовании частичных агонистов было меньше, чем при использовании никотина. Варениклин действует на высвобождение дофамина в 20 раз сильнее, чем цитизин. Следовательно, варениклин должен эффективнее устранять дисфорию при отказе от курения [15].

Нейрофармакологические механизмы обуславливают различия влияния варениклина и цитизина на поведение.

В исследовании Igari (2014) установлено, что у крыс варениклин, но не цитизин потенцирует функцию мозга, связанную с вознаграждением, и снижает порог получения удовольствия в мозге. Оба препарата уменьшали дисфорические расстройства, связанные с отказом от никотина [31].

Интересные результаты были получены в исследовании Jutkiewicz [32] по распознаванию лекарственных средств на крысах, обученных различать солевой раствор и растворы никотина: если влияние никотина в малых дозах на поведение реализовывалось через рецепторы $\alpha 4\beta 2^*$, то в эффектах никотина в более высоких дозах были задействованы и другие типы никотиновых рецепторов. Варениклин по своему профилю активности несколько отличался от цитизина, что авторы связывали с его большей эффективностью как агониста рецепторов $\alpha 4\beta 2^*$ [32].

В другом схожем исследовании установлено, что варениклин оказывал дозозависимое антагонистическое действие на распознавание никотина, в то время как цитизин демонстрировал только антагонизм в высоких дозах. Авторы делают вывод о более слабом действии цитизина как антагониста никотина [33].

Цитизин также способен взаимодействовать с $\alpha 1$ -nAChRs, содержащимся в мышцах ($K_i = 430$ нмоль), с которым никотин связывается плохо ($K_i = 2$ мкмоль), в то время как варениклин не связывается с этим подтипом рецепторов (K_i values >8 μ M) [15]. Меньшая селективность, как правило, сопровождается более высокой частотой побочных эффектов, связанных с эффектами возбуждения «нецелевых» рецепторов.

Как следует из приведенных данных, цитизин и варениклин, несмотря на схожие механизмы, имеют ряд отличий, позволяющих предположить, что варениклин обладает большей эффективностью и большей безопасностью. Рассмотрим клиническую эффективность препаратов.

Поскольку цитизин создавался достаточно давно, он не проходил все стадии клинических исследований. Так, в инструкции по применению Табекса указано, что отсутствуют данные по фармакокинетике препарата [34]. Имеющиеся плацебоконтролируемые исследования эффективности цитизина демонстрируют его эффективность в лечении никотиновой зависимости. Однако в них, как правило, отсутствуют объективные подтверждения прекращения курения (анализ на угарный газ; контроль котинина мочи) [9, 24].

Согласно систематическому обзору Кокрановского сообщества цитизин по сравнению с плацебо доказал свою эффективность при лечении никотиновой зависимости (отношение риска [RR] 3,98, 95% доверительный интервал [confidence interval, CI] 2,01–7,87). Данные получены по результатам двух исследований с общим количеством пациентов 937 человек. В этом же обзоре для оценки эффективности варениклина отобрано 15 оригинальных испытаний, включавших 12 223 участника. Варениклин продемонстрировал большую эффективность по отношению к плацебо (RR 2,27, 95% CI 2,02–2,55) и никотинзаместительной терапии (RR 1,13, 95% CI 0,94–1,35) [16]. Также варениклин

был эффективен и в низких дозах (RR 2,09, 95% CI 1,56–2,78) [35].

Систематический обзор Hajek (2013) включает два метаанализа лечения зависимости от табака цитизином [36]. В первый метаанализ вошло 7 исследований, содержащих строгое определение результата как отказ от курения и долгое наблюдение. Отношение риска (RR) составило 1,57 (95% CI 1,42–1,74). Второй метаанализ объединял результаты исследований с биохимически подтвержденным воздержанием и наблюдением 6 мес или дольше. Отношение риска (RR) составило 3,29 (95% CI 1,84–5,90). Пациенты, принимавшие цитизин, сообщали о большем количестве нежелательных желудочно-кишечных симптомов, чем пациенты на плацебо (RR=1,76, 95% CI 1,28–2,42). Таким образом, цитизин продемонстрировал высокую активность как средство лечения табакокурения [36].

Следует помнить, что контролируемые исследования могут показывать несколько иные результаты, чем реальная практика, так как существует проблема комплаенса. Цитизин (Табекс) имеет достаточно сложную схему приема: первые три дня по 6 таблеток в день (каждые два часа), затем количество приемов в сутки постепенно сокращается, но не позднее 5-го дня от начала лечения должен наступить полный отказ от курения. Лечение препаратом и продолжение курения может привести к усилению побочных действий никотина (никотиновая интоксикация) [34]. Соответственно, высока вероятность, что пациент не сможет отказаться от табака в назначенный срок вследствие наличия психологической зависимости и прекратит лечение.

На фоне приема варениклина (Чампикса) пациентам рекомендуют прекратить курение в период с 8 по 35-й день лечения [37]. Поскольку все это время варениклин уменьшает чувство удовольствия от курения, пациент имеет возможность отказаться от своей привычки более свободно. Схема приема препарата: 1–2 раза в день в зависимости от периода лечения — также способствует большей приверженности пациентов к терапии.

Так, например, проблема комплаентности пациентов при приеме цитизина прослеживается в одном из исследований [38], направленном на сравнение эффективности цитизина и НЗТ: в первую неделю после начала лечения получили назначенные таблетки цитизина 4% пациентов (26 из 600); в группе НЗТ препарат получили 66% (392 из 596) участников. В группе цитизина в первую неделю после начала лечения должны были быть получены по рецепту 63 таблетки, но участники сообщили о взятии в среднем (\pm SD) 49 ± 24 таблеток. В первый месяц после даты прекращения курения (в соответствии с инструкцией к препарату 5-й день

лечения) должны были быть получены 100 таблеток, но участники взяли в среднем 72 ± 34 таблетки. При этом только 21% пациентов заявили, что не смогли отказаться от курения в этот срок (в группе НЗТ — 34%). В целом назначенное количество препарата из аптеки получили 53% (344 из 655) участников (т. е. они взяли 80 или более таблеток цитизина из 100 назначенных; количество принятых таблеток при этом неизвестно). Через месяц назначенное лечение продолжали 22% участников группы цитизина и 55% — в группе НЗТ. При этом 19 участников, которые использовали цитизин, одновременно получали НЗТ.

Вернулись к курению в течение 6 мес 348 участников группы, получавшей цитизин, против 389 участников группы заместительной НЗТ. Однако авторы отмечают, что в работе могут быть погрешности, в том числе связанные с оценкой результатов по итогам опроса, а не по объективным данным. В заключение авторы подчеркивают необходимость проведения прямого сравнения цитизина и варениклина [38].

Сообщения о побочных эффектах поступали чаще из группы цитизина (288 событий, о которых сообщили 204 участника), чем НЗТ (174 события, о которых сообщили 134 участника), отношение риска 1,7 (95% CI 1,4–2,0; $p < 0,001$). Как правило, это были рвота, тошнота, расстройство сна [38].

Это отличается от данных исследования Leaviss и соавт. [17], в котором число побочных эффектов при приеме цитизина оказалось не отличимым от плацебо. Однако в двух других исследованиях количество побочных реакций при приеме цитизина составляло 29 и 61% соответственно, а число пациентов, отказавшихся от лечения из-за непереносимости терапии, — 6 и 15,5% [19]. Вместе с тем за 50 лет использования цитизина для лечения зависимости от табака не поступало ни одного сообщения о серьезных нежелательных реакциях при применении препарата в терапевтических дозах [19].

Существует множество исследований, показавших эффективность варениклина. Кокрановский метаанализ продемонстрировал, что курильщики, принимавшие варениклин, отказывались от своей привычки в 2,88 раза чаще, чем при приеме плацебо, в 1,59 раза чаще, чем при использовании бупропиона, в 1,57 раза чаще, чем при использовании одного вида НЗТ. Количество нежелательных реакций при лечении варениклином было сопоставимо с плацебо [16].

Одно из последних исследований — Ebbert (2015), рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое, мультинациональное и многоцентровое, оценивало применение варениклина в течение 24 нед и включало 1510 участников [39]. Отобраны пациенты, которые не желали или не были в состоянии бросить курить в течение следующего месяца, но

были готовы уменьшить курение и предпринять попытку бросить в течение следующих 3 мес. При оценке воздержания от курения с 15 по 24-ю неделю в группе, получавшей варениклин, результаты были достоверно лучше: 32,1% для группы варениклина против 6,9% для группы плацебо; различие в риске (RD) 25,2% [95% CI 21,4–29,0%]; отношение риска (RR) 4,6 [95% CI 3,5–6,1]. Также хороший результат был получен при оценке количества пациентов, полностью не куривших в интервале 21–52 нед (27,0% для группы варениклина против 9,9% для группы плацебо; RD 17,1% [95% CI, 13,3–20,9%]; RR 2,7 [95% CI, 2,1–3,5]) [39].

Вследствие проблем с приверженностью пациентов к лечению и ограничений по дате прекращения курения назначение цитизина оправдано у пациентов с высокой мотивацией на отказ от табака. Однако подобные пациенты, как правило, приходят к выводу о необходимости отказа от своей привычки вследствие наличия различных заболеваний, связанных с курением. Цитизин (Табекс) имеет значительные ограничения по применению в таких ситуациях. Так, применение Табекса противопоказано при аритмиях, нестабильной стенокардии, атеросклерозе, тяжелой артериальной гипертензии, остром инфаркте миокарда, недавно перенесенном инсульте. Оговаривается, что необходима осторожность при назначении препарата пациентам с рядом других сердечно-сосудистых патологий, облитерирующими артериальными заболеваниями, заболеваниями желудка, сахарным диабетом и гипертиреозом, а также пациентам, имеющим длительный стаж курения, и лицам старше 40 лет (после 65 лет Табекс противопоказан) [34]. Как следствие, Табекс может быть рекомендован ограниченному контингенту пациентов.

Несмотря на то что варениклин был создан значительно позже, он является более изученным лекарственным средством, с хорошей доказательной базой. Его применение не требует жесткой установки пациента на одномоментное прекращение курения табака. Среди пациентов, которые не собирались отказываться от курения немедленно, более четверти не курили

в конце лечения и в течение года, что подтверждает высокую эффективность препарата [39].

Препарат достаточно безопасен: он противопоказан при беременности, лактации, в терминальной стадии почечной недостаточности. Также варениклин не рекомендуется лицам до 18 лет (недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе). Наиболее частым побочным эффектом является тошнота, вероятность появления которой можно уменьшить, если запивать таблетку достаточным количеством холодной воды [37].

Ограничения для применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями отсутствуют [37]. Метаанализ 15 клинических исследований с продолжительностью лечения ≥ 12 нед, включающих 7002 пациентов, показал снижение общей смертности и смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих варениклин. В то же время возможно развитие тахикардии (менее чем у 1% пациентов), пациентам с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы рекомендуется внимательно относиться к своим симптомам [37].

В ряде исследований получены интересные данные о снижении потребления курильщиками алкоголя при наличии двух зависимостей одновременно [11, 40].

Из проанализированных данных следует, что частичные агонисты никотиновых рецепторов цитизин и варениклин являются эффективными средствами для лечения зависимости от табака. Они имеют определенные различия в фармакодинамике и фармакокинетики, клиническая значимость которых до конца неизвестна. Как уже отмечалось выше, к сожалению, прямое сравнение цитизина и варениклина не проводилось. Leaviss и соавт. пришли к выводу о целесообразности прямого сравнения цитизина и варениклина с числом пациентов не менее 1000 курильщиков в группе для получения адекватного результата [17].

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 339 «Табак» (май 2015) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru>.
2. Обзор государственных и общественных инициатив в области борьбы с табакокурением в России // Врач скорой помощи. — 2010. — № 12. — С. 49–51.
3. Benowitz N.L. Nicotine addiction // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 2295–2303.
4. Guide to Quitting Smoking. URL: <http://www.cancer.org/healthy/stayawayfromtobacco/guidetoquittingsmoking/>
5. Рамочная конвенция ВОЗ. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf.
6. Андрющенко И. В., Малинина Е. В. Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости // Лечащий врач. — 2012. — № 1. <http://www.lvrach.ru/2012/01/15435336/> (дата обращения — 01.11.2015).
7. Россия присоединяется к борьбе с табакокурением // Справочник врача общей практики. — 2012. — № 1. — С. 18–23.

8. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — N 3.
9. Maity N., Chand P., Murthy P. Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation // *Indian J. Psychiatry.* — 2014. — Jan; Vol. 56(1). — P. 17–23. doi: 10.4103/0019-5545.124709.
10. Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M. Cytisine for smoking cessation: a research agenda // *Drug Alcohol Depend.* — 2008. — Jan 1; Vol. 92(1–3). — P. 3–8. Epub 2007 Sep 6.
11. Fucito L.M., Toll B.A., Wu R., Romano D.M., Tek E., O'Malley S.S. A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2011. — Vol. 215. — P. 655–663.
12. Rollema H., Coe J.W., Chambers L.K., Hurst R.S., Stahl S.M., Williams K.E. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation // *Trends Pharmacol Sci.* — 2007. — Jul; Vol. 28(7). — P. 316–325. Epub 2007 Jun 18.
13. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин — препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2009. — Т. 18(3). — С. 1–5.
14. Xiao D., Chu S., Wang C. Smoking cessation in Asians: focus on varenicline // *Patient Prefer Adherence.* — 2015. — Apr 13; Vol. 9. — P. 579–584. doi: 10.2147/PPA.S60785. eCollection 2015.
15. Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M., Tingley F.D. 3rd, Coe J.W., O'Neill B.T., Tseng E., Wang E.Q., Mather R.J., Hurst R.S., Williams K.E., de Vries M., Cremers T., Bertrand S., Bertrand D. Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — May; Vol. 160(2). — P. 334–345. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x. Epub 2010 Mar 22.
16. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — May 31; Vol. 5. — CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
17. Leaviss J., Sullivan W., Ren S., Everson-Hock E., Stevenson M., Stevens J.W., Strong M., Cantrell A. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2014. — May; Vol. 18(33). — P. 1–120. doi: 10.3310/hta18330.
18. Mihalak K.B., Carroll F.I., Luetje C.W. Varenicline Is a Partial Agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a Full Agonist at $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Receptors // *Molecular Pharmacology* September 2006. — Vol. 70, N 3. — P. 801–805. <http://molpharm.aspetjournals.org/content/70/3/801.long>.
19. Tutka P., Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy // *Pharmacol Rep.* — 2006. — Nov-Dec. — Vol. 58(6). — P. 777–798.
20. Millar N.S., Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacology.* — 2009. — Jan; Vol. 56(1). — P. 237–246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.041. Epub 2008 Aug 5.
21. Peng C., Stokes C., Mineur Y.S., Picciotto M.R., Tian C., Eibl C., Tomassoli I., Guendisch D., Papke R.L. Differential modulation of brain nicotinic acetylcholine receptor function by cytisine, varenicline, and two novel bispidine compounds: emergent properties of a hybrid molecule // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2013. — Nov; Vol. 347(2). — P. 424–437. doi: 10.1124/jpet.113.206904. Epub 2013 Aug 19.
22. Jimenez-Ruiz C., Berlin I., Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1319–1338.
23. Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W., Glowa J., Hurst R.S., Lebel L.A., Lu Y., Mansbach R.S., Mather R.J., Rovetti C.C., Sands S.B., Schaeffer E., Schulz D.W., Tingley F.D., Williams K.E. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid // *Neuropharmacology.* — 2007. — Vol. 52. — P. 985–994.
24. Papke R.L., Trocmé-Thibierge C., Guendisch D., Al Rubaiy S.A., Bloom S.A. Electrophysiological perspectives on the therapeutic use of nicotinic acetylcholine receptor partial agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — May; Vol. 337(2). — P. 367–379. doi: 10.1124/jpet.110.177485. Epub 2011 Feb 1.
25. Improgo M.R., Scofield M.D., Tapper A.R., Gardner P.D. The nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster: dual role in nicotine addiction and lung cancer // *Prog. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 92. — P. 212–226.
26. Russo P., Cesario A., Rutella S., Veronesi G., Spaggiari L., Galletta D., Margaritora S., Granone P., Greenberg D.S. Impact of genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors on nicotine addiction and smoking cessation treatment // *Curr. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 91–112.
27. Sherva R., Kranzler H.R., Yu Y., Logue M.W., Poling J., Arias A.J., Anton R.F., Oslin D., Farrer L.A., Gelernter J. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — P. 1921–1931.
28. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // *Медицинский академический журнал.* — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 68–76.
29. Brunzell D.H., McIntosh J.M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* — 2012. — Apr; Vol. 37(5). — P. 1134–1143. doi: 10.1038/npp.2011.299. Epub 2011 Dec 14. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169946/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169946)
30. Ni R., Marutle A., Nordberg A. Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 33(3). — P. 841–851. doi: 10.3233/JAD-2012-121447.
31. Igarashi M., Alexander J.C., Yue Ji, Qi X., Papke R.L., Bruinjeel A.W. Varenicline and Cytisine Diminish the Dysphoric-Like State Associated with Spontaneous Nicotine Withdrawal in Rats // *Neuropsychopharmacology.* — 2014. — Jan; Vol. 39(2). — P. 455–465.
32. Jutkiewicz E.M., Brooks E.A., Kynaston A.D., Rice K.C., Woods J.H. Patterns of nicotinic receptor antagonism: nicotine discrimination studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Oct; Vol. 339(1). — P. 194–202. doi: 10.1124/jpet.111.182170. Epub 2011 Jul 5.
33. LeSage M.G., Shelley D., Ross J.T., Carroll F.I., Corrigan W.A. Effects of the nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine on the discriminative stimulus effects of nic-

- otine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* — 2009. — Jan; Vol. 91(3). — P. 461–467.
34. Инструкция по медицинскому применению препарата ТАБЕКС® П N016219/01.
 35. *Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T.* Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews // *Addiction.* — 2013. — Oct; Vol. 108(10). — P. 1711–1721. doi: 10.1111/add.12291. Epub 2013 Aug 14.
 36. *Hajek P., McRobbie H., Myers K.* Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis // *Thorax.* — 2013. — Nov; Vol. 68(11). — P. 1037–1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035. Epub 2013 Feb 12.
 37. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс ЛСР-006439/08.
 38. Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec. 18; Vol. 371(25). — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
 39. *Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J., Rennard S.I., Russ C., McRae T.D., Treadow J., Yu C.R., Dutro M.P., Park P.W.* Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial // *JAMA.* — 2015. — Feb. 17; Vol. 313(7). — P. 687–694. doi: 10.1001/jama.2015.280.
 40. *Mitchell J.M., Teague C.H., Kayser A.S., Bartlett S.E., Fields H.L.* Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2012. — Vol. 223. — P. 299–306.
 41. *Амиров Н. Б., Андреева Т. И.* Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // *Вестник современной клинической медицины.* — 2011. — Т. 4, № 3. — С. 28а–33.
 10. *Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M.* Cytisine for smoking cessation: a research agenda // *Drug Alcohol Depend.* — 2008. — Jan 1; Vol. 92(1–3). — P. 3–8. Epub 2007 Sep 6.
 11. *Fucito L.M., Toll B.A., Wu R., Romano D.M., Tek E., O'Malley S.S.* A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2011. — Vol. 215. — P. 655–663.
 12. *Rollema H., Coe J.W., Chambers L.K., Hurst R.S., Stahl S.M., Williams K.E.* Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation // *Trends Pharmacol Sci.* — 2007. — Jul; Vol. 28(7). — P. 316–325. Epub 2007 Jun 18.
 13. *Kukes V.G., Marinin V.F., Gavrisyuk E.V.* Vareniklin — preparat novogo pokoleniya dlya lecheniya tabachnoj zavisimosti // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* — 2009. — T. 18(3). — S. 1–5. (rus)
 14. *Xiao D., Chu S., Wang C.* Smoking cessation in Asians: focus on varenicline // *Patient Prefer Adherence.* — 2015. — Apr 13; Vol. 9. — P. 579–584. doi: 10.2147/PPA.S60785. eCollection 2015.
 15. *Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M., Tingley F.D. 3rd, Coe J.W., O'Neill B.T., Tseng E., Wang E.Q., Mather R.J., Hurst R.S., Williams K.E., de Vries M., Cremers T., Bertrand S., Bertrand D.* Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — May; Vol. 160(2). — P. 334–345. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x. Epub 2010 Mar 22.
 16. *Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T.* Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — May 31; Vol. 5. — CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
 17. *Leaviss J., Sullivan W., Ren S., Everson-Hock E., Stevenson M., Stevens J.W., Strong M., Cantrell A.* What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2014. — May; Vol. 18(33). — P. 1–120. doi: 10.3310/hta18330.
 18. *Mihalak K.B., Carroll F.I., Luetje C.W.* Varenicline Is a Partial Agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a Full Agonist at $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Receptors // *Molecular Pharmacology* September 2006. — Vol. 70, N 3. — P. 801–805. <http://molpharm.aspetjournals.org/content/70/3/801.long>
 19. *Tutka P., Zatoński W.* Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy // *Pharmacol Rep.* — 2006. — Nov-Dec. — Vol. 58(6). — P. 777–798.
 20. *Millar N.S., Gotti C.* Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacology.* — 2009. — Jan; Vol. 56(1). — P. 237–246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.041. Epub 2008 Aug 5.
 21. *Peng C., Stokes C., Mineur Y.S., Picciotto M.R., Tian C., Eibl C., Tomassoli I., Guendisch D., Papke R.L.* Differential modulation of brain nicotinic acetylcholine receptor function by cytisine, varenicline, and two novel bispidine compounds: emergent properties of a hybrid molecule // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2013. — Nov; Vol. 347(2). — P. 424–437. doi: 10.1124/jpet.113.206904. Epub 2013 Aug 19.
 22. *Jimenez-Ruiz C., Berlin I., Hering T.* Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1319–1338.

Bibliography

1. Информационный бюллетень ВОЗ N 339 «Tabak» (maj 2015) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru>. (rus)
2. Обзор государственной и общественной инициатив в области борьбы с табакотением в России // *Врач скорой помощи.* — 2010. — N 12. — S. 49–51. (rus)
3. *Benowitz N.L.* Nicotine addiction // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 2295–2303.
4. Guide to Quitting Smoking. URL: <http://www.cancer.org/healthy/stayawayfromtobacco/guidetoquittingsmoking/guide-to-quitting-smoking-success-rates> (data obrasheniya — 01.11.2015).
5. Ramochnaya konvenciya VOZ. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf. (rus)
6. *Andryushhenko I.V., Malinina E.V.* Kompleksnyj podxod k lecheniyu tabakokurenija i nikotinovoj zavisimosti // *Lechashij vrach.* — 2012. — N 1. <http://www.lvrach.ru/2012/01/15435336/> (data obrasheniya — 01.11.2015). (rus)
7. Rossiya prisoedinyetsya k borbe s tabakokurenijem // *Spravochnik vracha obshhej praktiki.* — 2012. — N 1. — S. 18–23. (rus)
8. *Cahill K., Stead L.F., Lancaster T.* Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — N 3.
9. *Maity N., Chand P., Murthy P.* Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation // *Indian J. Psychiatry.* — 2014. — Jan; Vol. 56(1). — P. 17–23. doi: 10.4103/0019-5545.124709.

23. Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W., Glowa J., Hurst R.S., Lebel L.A., Lu Y., Mansbach R.S., Mather R.J., Rovetti C.C., Sands S.B., Schaeffer E., Schulz D.W., Tingley F.D., Williams K.E. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid // *Neuropharmacology*. — 2007. — Vol. 52. — P. 985–994.
24. Papke R.L., Trocmé-Thibierge C., Guendisch D., Al Rubaiy S.A., Bloom S.A. Electrophysiological perspectives on the therapeutic use of nicotinic acetylcholine receptor partial agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — May; Vol. 337(2). — P. 367–379. doi: 10.1124/jpet.110.177485. Epub 2011 Feb 1.
25. Improgo M.R., Scofield M.D., Tapper A.R., Gardner P.D. The nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster: dual role in nicotine addiction and lung cancer // *Prog. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 92. — P. 212–226.
26. Russo P., Cesario A., Rutella S., Veronesi G., Spaggiari L., Galotta D., Margaritora S., Granone P., Greenberg D.S. Impact of genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors on nicotine addiction and smoking cessation treatment // *Curr Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 91–112.
27. Sherva R., Kranzler H.R., Yu Y., Logue M.W., Poling J., Arias A.J., Anton R.F., Oslin D., Farrer L.A., Gelernter J. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes // *Neuropsychopharmacology*. — 2010. — Vol. 35. — P. 1921–1931.
28. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Nejroximicheskie mexanizmy prilezhashhego yadra, realizuyushhie podkreplyayushhie efekty samostimulyacii lateralnogo gipotalamusa // *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. — 2012. — T. 12, N 2. — S. 68–76. (rus)
29. Brunzell D.H., McIntosh J.M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Apr; Vol. 37(5). — P. 1134–1143. doi: 10.1038/npp.2011.299. Epub 2011 Dec 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169946/>
30. Ni R., Marutle A., Nordberg A. Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 33(3). — P. 841–851. doi: 10.3233/JAD-2012-121447.
31. Igari M., Alexander J.C., Yue Ji, Qi X., Papke R.L., Brujinzeel A.W. Varenicline and Cytisine Diminish the Dysphoric-Like State Associated with Spontaneous Nicotine Withdrawal in Rats // *Neuropsychopharmacology*. — 2014. — Jan; Vol. 39(2). — P. 455–465.
32. Jutkiewicz E.M., Brooks E.A., Kynaston A.D., Rice K.C., Woods J.H. Patterns of nicotinic receptor antagonism: nicotine discrimination studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Oct; Vol. 339(1). — P. 194–202. doi: 10.1124/jpet.111.182170. Epub 2011 Jul 5.
33. LeSage M.G., Shelley D., Ross J.T., Carroll F.I., Corrigan W.A. Effects of the nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine on the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* — 2009. — Jan; Vol. 91(3). — P. 461–467.
34. Инструкциѧ по медицинскому применению препарата TABEKS® P N016219/01. (rus)
35. Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews // *Addiction*. — 2013. — Oct; Vol. 108(10). — P. 1711–1721. doi: 10.1111/add.12291. Epub 2013 Aug 14.
36. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis // *Thorax*. — 2013. — Nov; Vol. 68(11). — P. 1037–1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035. Epub 2013 Feb 12.
37. Инструкциѧ по медицинскому применению препарата Champiks LSR-006439/08. (rus)
38. Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec. 18; Vol. 371(25). — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
39. Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J., Rennard S.I., Russ C., McRae T.D., Treadow J., Yu C.R., Dutro M.P., Park P.W. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial // *JAMA*. — 2015. — Feb 17; Vol. 313(7). — P. 687–694. doi: 10.1001/jama.2015.280.
40. Mitchell J.M., Teague C.H., Kayser A.S., Bartlett S.E., Fields H.L. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2012. — Vol. 223. — P. 299–306.
41. Amirov N. B., Andreeva T. I. Tabachnaya epidemiya: farmakologicheskie vozmozhnosti borby // *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. — 2011. — T. 4, N 3. — S. 28a–33. (rus)

Поступила в редакцию 14.12.2015 г.



ПЕРХЛОЗОН®



**Первый инновационный
противотуберкулезный препарат
для лечения МЛУ ТБ
за последние 40 лет**

Обеспечивает двойную противотуберкулезную защиту:

- оказывает строго избирательное действие на МБТ
- активизирует фагоцитарную активность макрофагов

Ускоряет время закрытия очагов деструкции в легких

Не проявляет гепатотоксического действия

Подтверждает высокую приверженность к терапии у пациентов

Per.№:ЛП-001899

www.pharmasyntez.ru

На правах
некоммерческой рекламы

+7(395-2) 550-355
+7(495) 750-54-37

УДК 616-002.5:616-079.4

Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких

М.А. Белокуров¹, И.В. Чернохаева¹, В.А. Цинзерлинг^{1,2},
И.В. Двораковская^{1,3}, Т.А. Новицкая¹, Ф.М. Мазитова¹,
В.Е. Карев⁴, М.В. Павлова¹, Л.И. Арчакова^{1,2}, А.Р. Козак¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России;

² Санкт-Петербургский государственный университет;

³ НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Cases of the differential diagnosis of tuberculosis with other lung diseases

M. Belokurov¹, I. Chernokhaeva¹, V. Tsinserling^{1,2}, I. Dvorakovskaiy^{1,3},
T. Novitskaya¹, F. Mazitova¹, V. Karev⁴, M. Pavlova¹, L. Archakova^{1,2}, A. Kozak¹

¹ St. Petersburg Research Institute for Phthiopulmonology of the Russian Ministry of Health;

² St. Petersburg State University, Russia Federation;

³ Research Institute of Pulmonology First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

⁴ Research Institute of Children's infections, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

Проблема дифференциальной диагностики гранулематозных заболеваний остается актуальной до настоящего времени. Несмотря на всю объективность морфологического исследования, оно не всегда позволяет поставить правильный диагноз, что требует внедрения новых методов диагностики. Применение иммунологических методов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста и ELISPOT) и иммуногистохимии позволяет повысить эффективность диагностики. В статье представлено несколько клинических примеров дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и других заболеваний легких с применением данных методов.

Ключевые слова: диагностика, гранулематозные заболевания, туберкулез, иммунологические методы, хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция

Summary

Problem of differential diagnostics of granulomatous diseases remains actual till nowadays. Despite the informative of morphological and investigation it doesn't allow always to formulate correct diagnosis. Use of immunologic methods (test with allergen recombinant tuberculosis, Quantituberculosis test and ELISPOT) and immunohistochemistry frequently reveals. In the paper the difficulties of diagnostics of granulomatosis is substantiated. In the article introduced different clinical cases with differential diagnostics of tuberculosis and other different diseases with use this methods.

Keywords: diagnosis, granulomatosis diseases, sarcoidosis, tuberculosis, immunologic methods, *Chlamydia* and *Mycoplasma* infections

Введение

Одними из наиболее трудных в плане дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания по праву считаются гранулематозы.

Актуальность проблемы обусловлена начавшимся в середине прошлого века неуклонным ростом количества больных с данной патологией, обычно быстрым прогрессированием заболевания при отсутствии специфического лечения [1–3].

Трудности дифференциальной диагностики связаны с гетерогенностью этой группы патологических процессов, отсутствием знаний об этиологии некоторых из них, а также отсутствием патогномичных критериев и универсального диагностического алгоритма. Золотым стандартом дифференциальной диагностики в настоящее время признана морфологическая верификация диагноза [4, 5]. И именно она положена в основу современной классификации диссеминированных процессов.

Особую сложность в этой ситуации представляет диагностика гранулематозных заболеваний, так как они имеют не только схожую клиническую симптоматику, рентгенологическую картину, функциональные нарушения, но и некоторые общие патофизиологические механизмы, а также схожую морфологическую картину [1, 2]. Однако, несмотря на всю объективность морфологического исследования, даже с использованием всего спектра современных гистологических методов, оно не всегда позволяет поставить правильный диагноз [5].

Несмотря на то, что во всех современных руководствах по патологии легких указывается широкий круг причинных факторов гранулематозов (туберкулез, саркоидоз, микозы, лепра, гранулематоз Вегенера, первичный билиарный цирроз на ранних стадиях, ревматические болезни и др.), а в единичных источниках он расширяется за счет хламидиоза и микоплазмоза [6, 7], в клинической практике морфолог чаще проводит дифференциальную диагностику между туберкулезом и саркоидозом. В части случаев абсолютно уверенно различить эти заболевания только по морфологическим данным невозможно.

В последние годы многие исследователи указывают на высокую информативность иммунологических методов в диагностике туберкулезной инфекции [8–10], что позволяет применять их для дифференциальной диагностики туберкулеза и других гранулематозов [11]. Возможность применения иммунологических тестов и иммуногистологического метода является актуальной и необходимой для определения тактики ведения пациента.

Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют возможности данных методик в кли-

нической практике и позволяют определить тактику ведения пациента на самых ранних этапах.

Клинический пример № 1

Пациент Г.В. (45 лет), выявлен при плановом флюорографическом (ФЛГ) обследовании в 2004 году. На флюорограммах определялась картина двусторонних очаговых изменений верхних долей легких. Ранее туберкулезом легких не болел, на учете не состоял. Контакт с больным туберкулезом установлен. Рекомендовано обследование в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту работы. Симптомы интоксикации отсутствовали, респираторной симптоматики не было. При бактериологическом исследовании мокроты за все время обследования и лечения кислотоустойчивых микобактерий не выявлено. По результатам рентгенологического обследования установлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких, МБТ(–). В течение 10 мес получал лечение по 1 режиму химиотерапии в ПТБ, выписан с положительной динамикой.

При рентгенологическом обследовании (рис. 1) с 2004 г. по 08.2007 г.: в области верхушек легких с обеих сторон — множественные очаги различной интенсивности с периодическим появлением реакции интерстициальной ткани в верхней доле правого легкого.

Заключение: картина, вероятнее, специфического процесса в легких — очагового туберкулеза.

Находился под наблюдением фтизиатра в поликлинике. Дважды в год проходил курсы профилактической противотуберкулезной терапии. При контрольном обследовании в декабре 2006 г. отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика. Консультирован фтизиатром, выполнена компьютерная томография грудной полости, по результатам которой заподозрен саркоидоз органов дыхания. После консультации пульмонолога диагноз саркоидоза признан маловероятным. Рекомендована гистологическая верификация диагноза в усло-



Рис. 1. Рентгенограмма легких пациента Г.В. от 15.10.2004 г.

виях фтизиатрического стационара. Однако биопсия не выполнялась, и продолжалось наблюдение у фтизиатра.

На контрольных рентгенограммах легких в августе 2007 г. прослеживается дальнейшая отрицательная динамика в виде увеличения числа очагов (рис. 2).

На рентгенограммах легких от 11.10.2007 г. — усиление легочного рисунка в прикорневых отделах правого легкого, разноплотностные очаги в верхней доле. Возможно, несколько увеличены лимфатические узлы паратрахеальных, бронхоплевральных, парааортальных групп.

Проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) грудной полости от 15.10.2007 г. (рис. 3).

По данным СКТ, в верхней доле правого легкого и в S1/2 левого легкого определяется множество полиморфных очагов с достаточно четкими контурами размером 5–7 мм. В окружающей легочной ткани, а также в средней доле правого легкого, в S6 обоих легких выявляются множественные перибронховаскулярные очаги с нечеткими контурами. В S6 обоих легких, в S5 левого легкого и в S9 правого легкого субплеврально определяются единичные слабоинтенсивные очаги с достаточно четкими контурами размером около 6–8 мм. В S5 правого легкого — очаг с четкими контурами размером 10 мм. В сравнении с данными КТ от 06.12.2006 г. отмечается увеличение количества перибронхиально расположенных очагов. Инфильтративные изменения не выявлены. Структуры корней легких хорошо дифференцируются. Главные, долевые, сегментарные бронхи проходимы, стенки субсегментарных бронхов уплотнены.

Визуализируются мелкие паравазальные лимфатические узлы, единичный правый аксиллярный размером 9 мм, паратрахеальные, бифуркационные, бронхоплевральные лимфатические узлы слева размером 12–15 мм, с обызвествлениями в центре. Заключение: очаговые изменения в легких, лимфаденопатия средостения. В сравнении с данными от 06.12.2006 г. отрицательная динамика.

В октябре 2007 г. пациент был госпитализирован повторно в специализированный стационар, где выполнена видеоторакоскопия с биопсией верхней доли правого легкого и лимфатического узла.

Результаты гистологического исследования (31.10.2007 г.): рисунок лимфатического узла стерт, определяется крупный очаг некроза, окруженный эпители-



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента Г.В. от 11.10.2007 г.

оидно-клеточными бугорками с клетками Ланганса. В легких — немногочисленные, очень мелкие бугорки перибронхиально и по ходу лимфатических сосудов в дыхательной паренхиме. При окраске по Цилю–Нильсену — многочисленные КУБ в виде зернистых и палочковидных форм. Заключение: диссеминация в легких туберкулезной этиологии и туберкулез лимфатического узла с большим числом КУБ.

Далее продолжалось лечение в стационаре противотуберкулезного диспансера с диагнозом «Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ(–)». Во время госпитализации проба Манту с 2ТЕ — папула 9 мм. При бактериологическом исследовании мокроты микобактерии туберкулеза не выявлялись в течение всего времени. Состояние стабильное. Симптомов интоксикации и респираторной симптоматики не было. Получал лечение канамицином (1,0), феназидом (0,5); рифампицином (0,6), пиразинамидом (2,0), этамбутолом (1,6) на фоне приема витамина В₆.

Регулярно проводилось рентгенологическое обследование (рис. 4, 5).

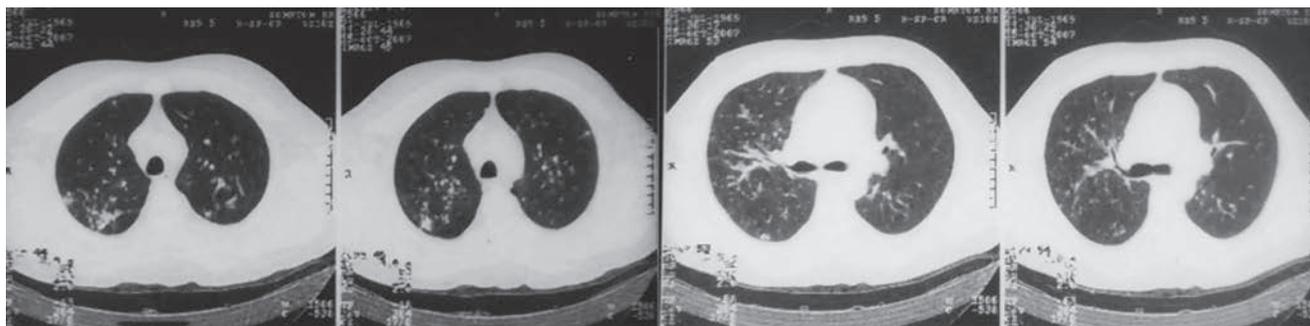


Рис. 3. СКТ грудной полости пациента Г.В. от 15.10.2007 г.



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента Г.В. от 29.08.2011 г.

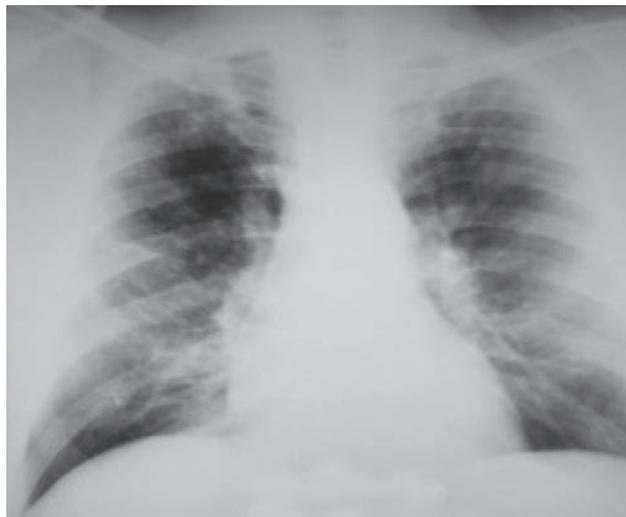


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента Г.В. от 11.03.2012 г.

Проведена СКТ органов грудной полости 11.04.2012 г. (рис. 6).

По данным СКТ: в С2, С5 правого легкого — инфильтраты 3,3×1,5×2,9 см с тяжами к плевре. В S1–3 левого легкого, в верхней доле правого легкого — множественные инфильтраты до 1,3 см. В обоих легких, больше слева — множественные полиморфные очаги 0,3–0,8 см, в большем количестве в верхних долях. Внутригрудные лимфатические узлы увеличены до 1,3–1,8 см, частично кальцинированы, образуют конгломераты. В нижнем средостении паракардиально справа два лимфатических узла по 1,1 см. В подмышечных областях лимфатические узлы 1,2–2,4 см, больше слева. Остальные органы — без особенностей.

Заключение: КТ-картина диссеминированного очагово-инфильтративного поражения легких, аденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

При пересмотре гистологического препарата ткани легкого и лимфатического узла от 2007 г.: в материале ткань легкого со множественными эпителиоидно-клеточными гранулемами с массивной лимфоидной инфильтрацией по периферии без признаков казеозного некроза. Очаговый пневмофиброз. В перибронхиальных зонах множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы с перифокальной лимфоидной инфильтрацией по периферии и с единичными многоядерными клетками. Заключение: морфологическая картина туберкулезного поражения ткани легкого, степень активности 2–3.

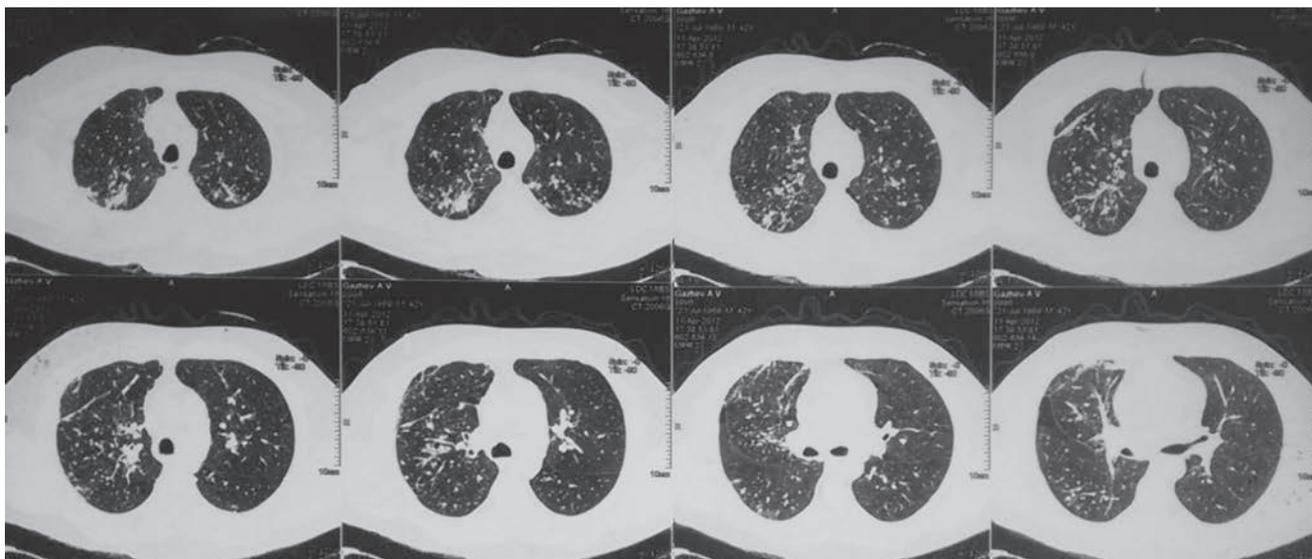


Рис. 6. МСКТ органов грудной клетки пациента Г.В. от 11.04.2012 г.

При контрольном рентгенологическом обследовании в марте 2014 г. (рис. 7) заподозрено обострение процесса. По данным МСКТ: справа во всех отделах и слева в S1–8 — очаговая диссеминация легочной ткани со сливанием очагов в инфильтраты, с максимальным размером справа — 2,2×3,3×3,5 см, слева 2,5×1,7×3,8 см. Окружающая легочная ткань уплотнена по типу «матового стекла». Выявляются многочисленные внутригрудные лимфатические узлы в конгломератах: паратрахеальной группы — 17 мм, бифуркационной — 31 мм, бронхопульмональной группы — до 15 мм с обеих сторон, паравазальной — до 15 мм, обычной формы, с диффузным обызвествлением. Мелкие плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

Заключение: КТ-картина наиболее характерна для саркоидоза 3 стадии. В сравнении с КТ от 11.04.2012 г. — увеличение количества очагов в средних и базальных отделах обоих легких, нарастание фиброзных изменений. Рекомендована гистологическая верификация. Госпитализирован повторно в противотуберкулезный диспансер с диагнозом «Диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ(–).»

Во время госпитализации ИФА с туберкулезным антигеном отрицательная. При микробиологическом исследовании мокроты микобактерий туберкулеза не выявлено. По данным молекулярно-генетического исследования мокроты на ДНК *M. tub. complex* (22.09.2014 г.) — отрицательная.

Появились жалобы на боли в суставах, появление и нарастание одышки.

Получал лечение по 2Б режиму: Н(0,6); R(0,6); E(1,2); Pt (0,75), Z (1,5).

Проведено контрольное МСКТ-обследование через 3 мес (рис. 8).

По данным МСКТ: в верхних, средних долях, S6 с обеих сторон — очагоподобные тени до 8 мм в диаметре, местами с тенденцией к сливанию. Фокусы уплотнения в

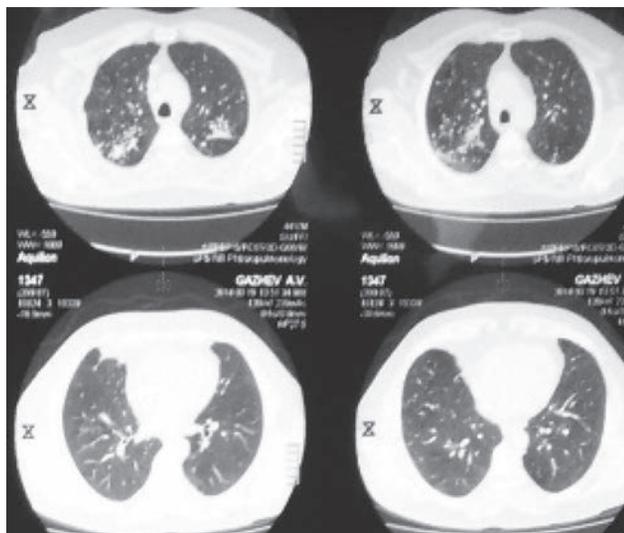


Рис. 7. МСКТ грудной клетки пациента Г.В. от 19.03.2014 г.

S1,2 справа 3,7×2,3 см, слева 3,5×1,6 см. Паратрахеальные — 2,3×1,6 см, трахеобронхиальные — 2,2×1,7 см, бифуркационные до 2,0 см, бронхопульмональные — 2,0×1,9 см лимфатические узлы увеличены.

Заключение: лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов с аморфным обызвествлением во всех группах, диссеминированный процесс в легких (туберкулез (?), саркоидоз 2 стадии (?)). В сравнении с КТ от 19.03.2014 г. — без существенной динамики. Рекомендованы гистологическая верификация и повторная биопсия легкого с проведением иммуногистохимического исследования для исключения саркоидоза.

Выполненная эндобронхиальная биопсия от 03.04.2014 г. показала: при гистологическом исследовании — бронх с единичными эпителиоидно-клеточными

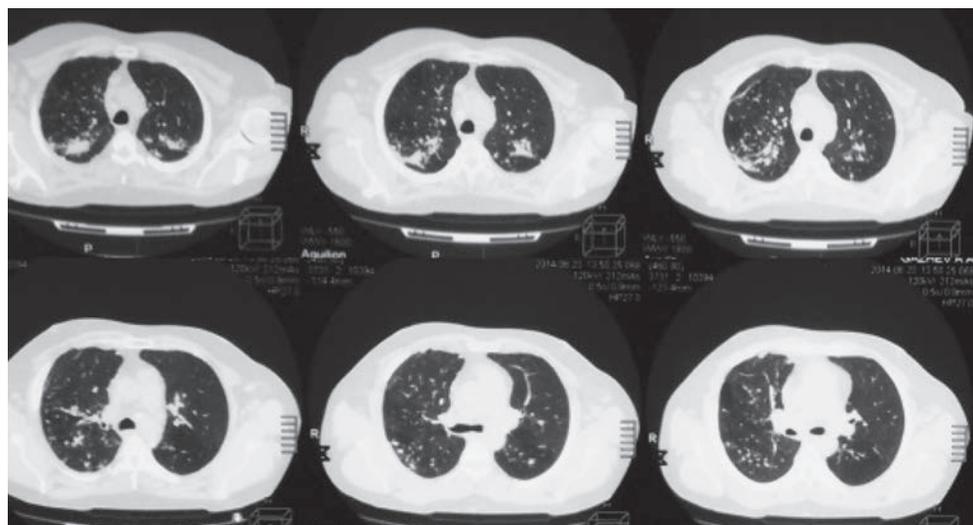


Рис. 8. МСКТ грудной клетки пациента Г.В. от 23.06.2014 г. (ГПТД)

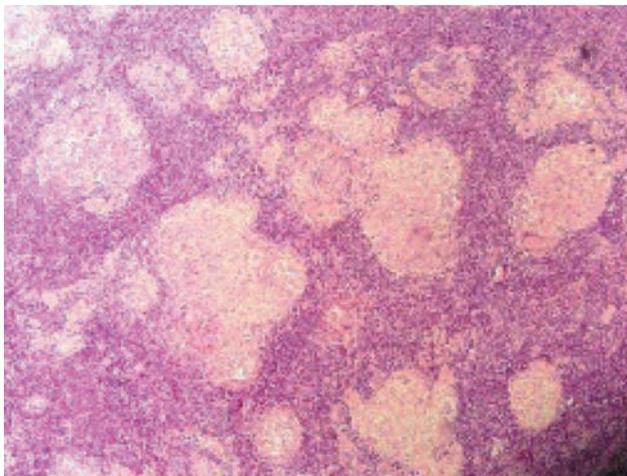


Рис. 9. Нарушение структуры лимфатического узла за счет большого количества эпителиоидно-клеточных гранулем

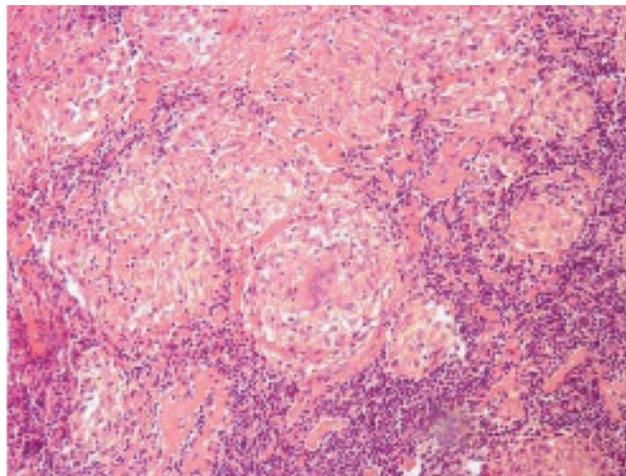


Рис. 10. Эпителиоидно-клеточная гранулема без признаков казеозного некроза

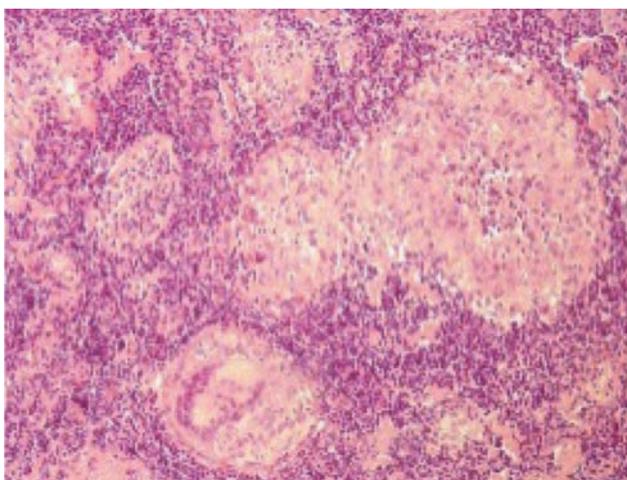


Рис. 11. Гигантские клетки, большей частью типа инородных тел

гранулемами с многоядерными клетками Лангханса без казеозного некроза с редкой лимфоидной инфильтрацией. Окраска на кислотоустойчивые микобактерии карбол-фуксином Циля отрицательная.

В августе 2014 г. пациент консультирован пульмонологом, рекомендовано обращение к фтизиатру для проведения иммунологического обследования. Проведено комплексное обследование в специализированном стационаре.

По результатам иммунологического комплекса обследования все иммунологические тесты и серологические реакции были отрицательными: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (22.09.2014 г.) — отрицательный, квантифероновый тест (22.09.2014 г.) — отрицательный, ELISPOT (08.10.2014 г.) — отрицательный. Серологические реакции (22.09.2014 г.): реакция потребления комплемента (РПК) = 6,0; реакция пассивного гемолиза (РПГ) = 1,0; иммуноферментный ана-

лиз (ИФА) = 0,064.. Сдана кровь на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) крови (24.09.2014 г.) — 54,2 ед. АПФ. Показатели в норме.

Результаты лабораторного исследования мокроты — люминесцентной микроскопии (18.04.2014, 12.05.2014, 09.06.2014 г.); посевов на плотные среды (18.04.2014, 12.05.2014, 09.06.2014 г.) — отрицательные.

По данным фибробронхоскопии от 01.04.2014 г.: отек слизистой оболочки бронхов, признаки увеличения бифуркационных и бронхопюльмональных лимфатических узлов с обеих сторон, локальная «шероховатость» слизистой оболочки в В1,2 справа.

При цитологическом исследовании смывов при ФБС в материале: серозно-слизистый фон, клетки многослойного плоского эпителия, лейкоциты с эозинофилами в скоплениях, макрофаги, группы клеток с признаками плоскоклеточной метаплазии, встречаются крупные и мелкие пластинки бронхиального эпителия с небольшим количеством бокаловидных клеток с реактивными изменениями. Опухолевые клетки не обнаружены.

Отрицательные результаты иммунологических тестов, появление жалоб на боли в суставах и нарастание одышки, отсутствие бактериовыделения на всем протяжении наблюдения и лечения, отсутствие положительной рентгенологической динамики на фоне противотуберкулезной терапии потребовало пересмотра гистологического материала в двух лабораториях. Проведено дополнительное окрашивание срезов и поставлены иммуногистохимические реакции. Бесспорных данных, свидетельствующих о туберкулезе, не выявлено. С учетом клинических данных сочтено возможным расценивать эпителиоидно-клеточные гранулемы как саркоидные (рис. 9–11).

Таким образом, с учетом полученных данных, пациенту поставлен диагноз «Саркоидоз органов дыхания 2 ст., хроническое течение». До постановки правильного диагноза пациент в течение 12 лет получал противотуберкулезные препараты без положительной динамики и находился под наблюдением фтизиатра.

Клинический пример № 2

Пациент Л.П. (56 лет), и. б. № 1065, поступил в отделение с диагнозом «Диссеминированный туберкулез легких, МБТ (-)».

Из анамнеза: предыдущее ФЛГ-обследование проводилось несколько лет назад, контакт по туберкулезу неизвестен. Изменения в легких выявлены при обращении по поводу симптомов острой вирусной инфекции 01.2014 г. По месту жительства установлен диагноз инфильтративного туберкулеза правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(-). Получал стационарное лечение в туберкулезной больнице четырьмя противотуберкулезными препаратами в течение 8 мес. Бацилловыделение не выявлено за весь период госпитализации, но рентгенологически отмечалось прогрессирование к 09.2014 г. (нарастание размеров инфильтрации, сохранение деструкции). Рекомендована госпитализация с целью верификации диагноза.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Кожный покров чистый, обычной окраски. Дыхание жесткое, побочных дыхательных шумов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, артериальное давление (АД) 125/85. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Консультация ЛОР-врача 24.11.2014 г.: без патологии.

Иммунологическое комплексное обследование: проба Манту с 2 ТЕ (28.11.2014 г.) — папула 3 мм, АТР (28.11.2014 г.) — отрицательный, ELISPOT (26.11.2014 г.) — отрицательный, квантифероновый тест (26.11.2014 г.) — отрицательный.

ЭКГ (21.11.2014 г.): синусовый ритм ЧСС 71 в минуту, горизонтальное положение ЭОС, местное нарушение внутрижелудочковой проводимости, признаки перегрузки ЛП, удлинение QT.

УЗИ брюшной полости (02.12.2014 г.): диффузные изменения печени и поджелудочной железы, свободной жидкости в левой плевральной полости не выявлено.

Фиброгастроскопия (24.12.2014 г.): поверхностный гастрит, рубцовая деформация ЛДПК, катаральный бульбит, ДГР.

Спирометрия (21.11.2014 г.): ЖЭЛ на нижней границе нормы, проходимость дыхательных путей на нижней границе нормы. ЖЕЛ — 84%, ОФВ1 — 87%, индекс Тиффно — 79%.

Рентгенархив: на серии рентгенограмм грудной клетки с 06.02.14 по 05.09.2014 г. и на серии СКТ от 25.02 и 16.10.2014 г. в динамике отмечается слияние между собой двух инфильтратов в верхней доле правого легкого, в С1 — за счет увеличения их размеров от 1,5 и 1,2 см в диаметре до 1,8 и 1,9 см в диаметре на фоне пневмофиброза, с тяжами к костальной плевре, также появляются единичные новые очаги вокруг до 0,8 см. Имеющиеся в обоих легких немногочисленные мягкотканые неоднородные (за счет перераздутия легочных долек) инфильтраты (по типу «матового стекла») неправильной формы расположены преимущественно субплеврально, незначительно увели-

чиваются в объеме до 0,9×1,8 см. В С6 справа появляется новый очаг — до 1,2×1,0 см. Выявляются эмфизематозная деформация легочного рисунка, парасептальные, парамедиастинальные буллы с обеих сторон, многочисленные от 0,5 до 1,5 см внутригрудные лимфатические узлы всех групп, симметрично с двух сторон. На рентгенограмме грудной клетки от 21.11.2014 г. по сравнению со снимком от 05.09.2014 г. динамики не выявлено.

СКТ от 04.12.2014 г.: КТ-картина существенно не изменилась. В Сах правого легкого сохраняется инфильтрат с несколько полициклическими контурами однородной структуры (рис. 12). Субсегментарные бронхи расширены. В верхних долях обоих легких, в С6 обоих легких и С9 правого легкого — пятнистые дольковые участки матовости без четких границ, часть с центральной буллезной перестройкой (рис. 13).

ФБС 25.11.2014 г.: по мембранозной стенке по 3-му полукольцу левого легкого главного бронха — участок инфильтрации. Взята биопсия. Двусторонний диффузный катаральный эндобронхит.

Гистологическое исследование от 15.12.2014 г.: кусочки слизистой оболочки бронха с разрастанием веретенообразных клеток с эозинофильной, местами зернистой цитоплазмой. Для дифференциальной диагностики зернистоклеточной опухоли и гиперплазии мышечных волокон стенки бронха потребовалось иммуногистохимическое исследование.

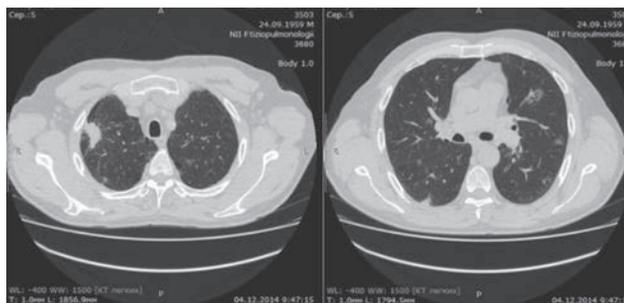


Рис. 12. МСКТ грудной клетки пациента Л.П. В Сах правого легкого сохраняется инфильтрат с несколько полициклическими контурами однородной структуры

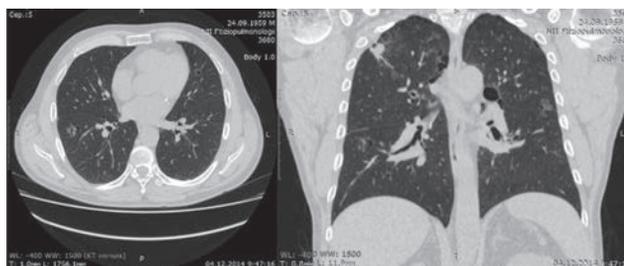


Рис. 13. МСКТ грудной клетки пациента Л.П. Субсегментарные бронхи расширены. В верхних долях обоих легких, в С6 обоих легких и С9 правого легкого — пятнистые дольковые участки матовости без четких границ, часть с центральной буллезной перестройкой

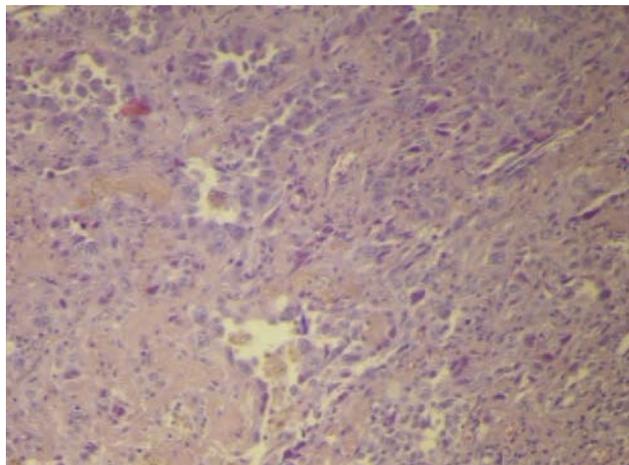


Рис. 14. Аденокарцинома

ЧББ 10.12.2014 г.: из инфильтрата в S1–S3 правого легкого взят материал для биопсии.

Гистологическое исследование 15.12.2014 г.: справа в одном из кусочков — комплексы клеток немелкоклеточного рака (возможно, аденокарцинома) (рис. 14). Слева в кусочках из слизистой оболочки бронха — мягкотканная опухоль без признаков злокачественности (вероятнее всего, зернистоклеточная опухоль Абрикосова) (рис. 15). Опухоль Абрикосова подтверждена и при иммуногистохимическом исследовании.

Диагноз при выписке: аденокарцинома верхней доли правого легкого.

Сопутствующий диагноз: зернистоклеточная опухоль Абрикосова левого легкого. Поверхностный гастрит. Рубцовая деформация ЛДПК. Катаральный бульбит. ДГР.

Таким образом, на основании полученных данных у больного исключен специфический процесс в легких, установлен диагноз аденокарциномы верхней доли правого легкого в сочетании с зернистоклеточной опухолью левого легкого. Однако заподозрен неспецифический процесс после 7 мес химиотерапии в условиях противотуберкулезного учреждения.

Клинический случай № 3

Пациент К.П. (37 лет). Жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, дискомфорт в области груди при дыхании. При плановом обследовании на ФЛГ в октябре 2014 г. были выявлены изменения в легких. Консультирован в ПТД. Проба Манту 2 ТЕ от 07.11.2014 г. — папула 7 мм, в мокроте КУМ не обнаружены. Рекомендовано проведение СКТ грудной полости.

Лабораторные исследования:

- ПЦР (Real Time) МБТ в смывах из бронхов от 17.12.2014 г.: отрицательная;
- микроскопия и посев смывов из бронхов от 10.12.2014 г.: рост *Str. viridans* 1×10^5 КОЕ/мл.

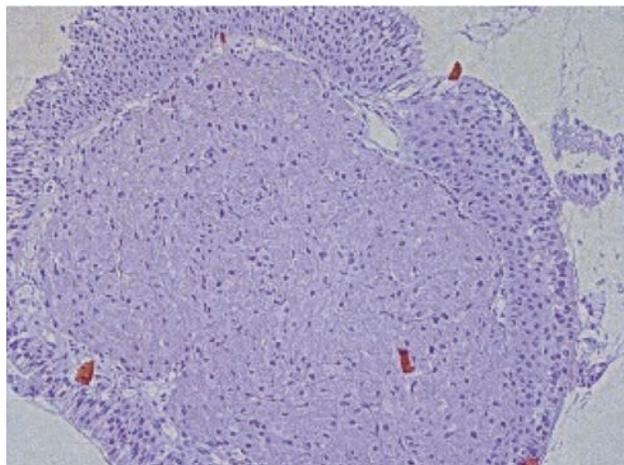


Рис. 15. Зернистоклеточная опухоль Абрикосова

Цитологическое исследование мокроты от 10.12.2014 г. № 35943-35952: альвеолярные макрофаги, слизь, бронхиальный эпителий без атипии.

Иммунологическое обследование: проба с АТР отрицательная, КФ отрицательный и ELISPOT отрицательный. АПФ — 53 ACE unit.

Рентгенологическое обследование: при МСКТ органов грудной полости от 03.12.2014 г. в ткани легкого выявлены многочисленные очаги от 0,1 см до 0,8 см. Инфильтративных изменений в легочной ткани не определяется. Вдоль правого верхнедолевого бронха — образование лимфоузлов с неровными стенками толщиной до 0,7 см и протяженностью до 1,7 см. Ход и проходимость трахеи, главных, долевого бронхов сохранены. Визуализируются увеличенные лимфоузлы практически всех групп: верхние паратрахеальные — 0,7×0,6 см, нижние — 1,3×0,9 см, 1,7×1,3 см, бифуркационные — до 1,8×1,7 см, правые бифуркационные — до 1,6×1,7 см, левые — до 1,5×1,6 см. Жидкость в плевральных полостях не определяется. Костно-деструктивных изменений в области сканирования не определяется, но обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника.

Заключение: КТ-картина диссеминированного поражения легких, аденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 11.12.2014 г. № 3353: гепатомегалия, диффузное уплотнение ткани печени, косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей.

Фибробронхоскопия от 10.12.2014 г.: в бронхах правого легкого — без видимых изменений. В бронхах левого легкого — без видимых изменений. Имел место диффузный двусторонний катаральный эндобронхит с выраженной сосудистой инъекцией.

Гистологическое исследование ткани легкого и лимфатического узла: при изучении готовых микроскопических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, по Цилю–Нильсену, обнаружены участки ткани легкого

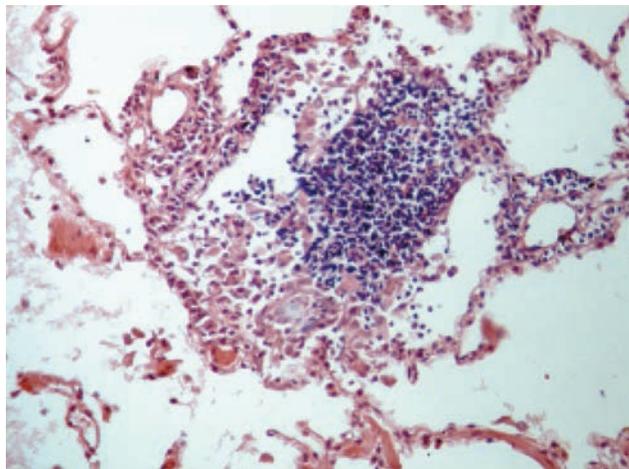


Рис. 16. Лимфоидный инфильтрат в ткани легкого

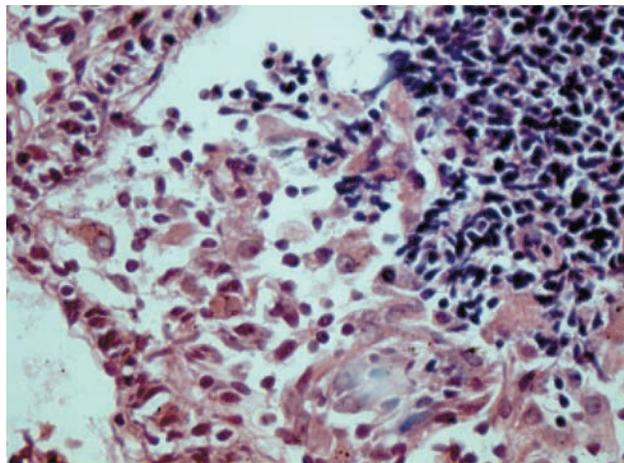


Рис. 17. Макрофагальная гранулема, содержащая клетки с вакуолизированной цитоплазмой

с несколькими небольшими эпителиоидно-клеточными (макрофагальными) гранулемами без гигантских клеток, к которым местами прилегают плотные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 16, 17), а также выраженная мелкая вакуолизация как макрофагов, так и клеток мерцательного эпителия. Некрозов нет. Кислотоустойчивая микробиота не определяется.

Заключение: гранулематоз неутонченной природы. Данных, подтверждающих туберкулез, нет. Необходимо исключить микоплазмоз и хламидиоз.

Иммуногистохимическое исследование ткани легкого и лимфатического узла: при исследовании экспрессии антигенов (CD 68+, *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cl. trachomatis*, *Toxoplasma gondii*) не выявлено. Обнаружено распространенное гранулематозное поражение легочной ткани. Выявлена экспрессия антигенов *Cl. trachomatis*.

Диагноз: хроническое гранулематозное воспаление, вызванное хламидиями.

Отрицательные результаты иммунологических тестов свидетельствовали об отсутствии активности туберкулезной инфекции, а применение иммуногистохимии позволило выявить возбудителя гранулематозного воспаления.

Клинический пример № 4

Пациентка А. (75 лет), и/б № 1073. Диагноз при поступлении: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(-).

Из анамнеза: изменения в легких выявлены при прохождении ФЛГ перед операцией на глаза по поводу катаракты.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, на снижение аппетита. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезнен-

ный. Иммунологические тесты: проба с АТФ отрицательная; ELISPOT — отрицательный; квантифероновый тест — отрицательный; проба Манту с 2 ТЕ — папула 10 мм.

Изменения по ЭКГ (25.11.2014 г.) имели незначительные отклонения: ритм синусовый 68 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца с поворотом сердца вокруг продольной оси против часовой стрелки. Неполная блокада пучка ножки Гиса. Показатели (25.11.2014 г.) жизненной емкости легких в пределах нормы, незначительные нарушения проходимости дыхательных путей. По данным фибробронхоскопии (02.12.2014 г.) имел место двусторонний атрофический бронхит с фиброзной деформацией слизистой оболочки. Выявлены незначительные изменения структуры поджелудочной железы по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (18.12.2014 г.). Со стороны ЛОР-органов отмечена двусторонняя сенсоневральная тугоухость III ст. Имелись противопоказания к применению аминогликозидов.

Рентгенархив: СКТ от 13.11.2014 г.: в верхней доле правого легкого, преимущественно в С2 и в С6, С9, С10, слева определяются полиморфные очаги на фоне пневмофиброза, бронхи деформированы. В С6 левого легкого — фокус уплотнения с полостью деструкции (рис. 18). ВГЛУ не увеличены.

СКТ от 21.01.15 г.: в динамике определяется эвакуация казеозных масс из каверны в С6 слева (рис. 19). В остальном картина относительно стабильна.

Анализ мокроты методом бактериоскопии: 25.11.2014 г., 02.12.2014 г., 11.12.2014 г., 13.01.2015 г. — МБТ (-).

В связи с получением данных бактериологического исследования терапия начата с применением четырех основных противотуберкулезных препаратов: изониазида 0,6 внутривенно и *per os* (№ 19), затем замененного на феназид 0,5 (№ 27), рифампицин 0,45 *per os* (№ 45), пиразинамид 1,5 (№ 42), этамбутол 1,2 (№ 32) (противопоказаний к применению этамбутола нет); витамины группы В, гепатопротекторы.

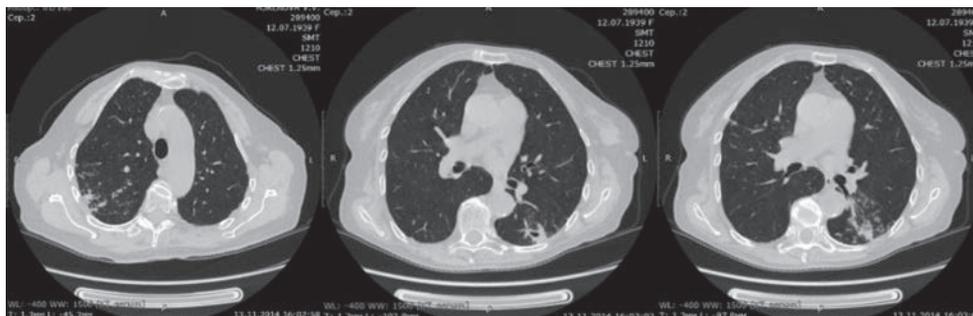


Рис. 18. Рентгенологические изменения по МСКТ грудной клетки пациентки А. при поступлении (13.11.2014 г.)

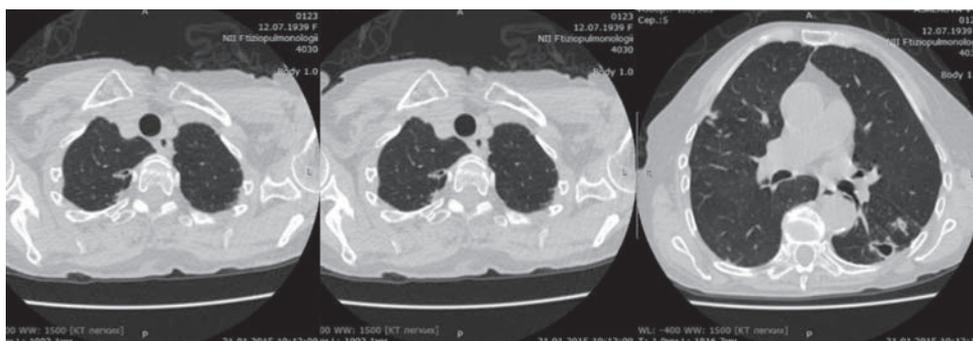


Рис. 19. Рентгенологические изменения по МСКТ грудной клетки пациентки А. на фоне 2 мес терапии (21.01.2015 г.)

Посевы мокроты на МБТ: 02.12.2014 г. — выделены нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), 25.11.2014 г., 11.12.2014 г., 13.01.2015 г. — в работе.

Идентификация НТМБ (культура № 11052 от посева 02.12.2014 г.). 23.01.2015 г. — *M. avium*.

Диагноз: микобактериоз легких, фаза распада. НТМБ (*M. avium*).

Таким образом, представленные клинические примеры наглядно демонстрируют диагностические возможности иммунологических методов (ELISPOT, КФ и АТР) на самых ранних сроках обследования при отсутствии бактериовыделения. Отрицательные результаты тестов позволяют заподозрить нетуберкулезную природу имеющихся изменений в легких. Значение морфологического исследования остается очень большим, особенно при выявлении онкологических заболеваний. В части наблюдений с учетом ми-

кроскопических изменений крайне желательно и использование дополнительных методов для выявления и других биологических возбудителей. Применение иммуногистохимического метода позволяет выявить антитела возбудителей гранулематозного воспаления, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Cl. trachomatis*, *Toxoplasma gondii*. Дифференциальная диагностика туберкулеза и других гранулематозов в обязательном порядке должна быть комплексной и не может базироваться только на выявлении «специфических» морфологических изменений. Данная тактика позволит избежать длительного пребывания пациента с нетуберкулезным заболеванием в условиях специализированного стационара, а также назначения необоснованного курса противотуберкулезной терапии. Вместе с тем многие как теоретические, так и практические вопросы, касающиеся гранулематозов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Список литературы

1. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 4. — С. 4–8.
2. Евстафьева М.Ф., Королева И.П., Туркина Н.В., Матвеева О.Г. Больные саркоидозом легких: медико-социальная характеристика // Мед. сестра. — 2013. — № 5. — С. 32–35.
3. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 86–88.
4. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза // Практик. медицина. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35–38.
5. Заболевания органов дыхания / под ред. М.М. Илькович. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — Т. 2. — С. 109–312.

6. Цинзерлинг В.А. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза // Архив патологии. — 2015. — № 3. — С. 3–9.
7. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 3–9.
8. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171.
9. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.: ФГУ «СПб НИИФ», 2013. — 251 с.
10. Яблонский П.К. и др. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.
11. Белокуров М.А. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.
3. Vizeľ' I.Yu., Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: vzglyad na realii segodnyashnego dnya // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, N 3. — С. 86–88.
4. Vizeľ' I.Yu., Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: sovremennoe ponimanie poliorganogo granulematoza // Prakt. meditsina. — 2011. — Т. 3, N 51. — С. 35–38.
5. Zabolevaniya organov dykhaniya / pod red. M.M. Il'kovich. — SPb.: Nordmedizdat, 1998. — Т. 2. — С. 109–312.
6. Tsinzerling V.A. Problemy morfologicheskoi diagnostiki tuberkuleza // Arkhiv patologii. — 2015. — N 3. — С. 3–9.
7. Tsinzerling V.A. Shkola infektsionnoi patologii A.V. Tsinzerlinga: dostizheniya i perspektivy // Arkhiv patologii. — 2014. — N 1. — С. 3–9.
8. Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Sovremennyye immunologicheskiye testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticheskikh uzlov u detei // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2011. — Т. 88, N 5. — С. 170–171.
9. Starshinova A.A. Tuberkulez u detei iz semeinogo ochaga infektsii: dis. ...d-ra med. nauk. — SPb.: FGU «SPb NIIF», 2013. — 251 s.
10. Yablonskii P.K. i dr. Znachenie sovremennykh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detei // Meditsinskaya immunologiya. — 2013. — Т. 15, N 1. — С. 37–44.
11. Belokurov M.A. i dr. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differentsial'noi diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dykhaniya // Zhurnal infektologii. — 2015. — Т. 7, N 2. — С. 98–104.

Bibliography

1. Borisov S.E. Sarkoidoz kak biologicheskaya i meditsinskaya problema // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. — 2006. — N 4. — С. 4–8. (rus)
2. Evstaf'eva M.F., Koroleva I.P., Turkina N.V., Matveeva O.G. Bol'nye sarkoidozom legkikh: mediko-sotsial'naya kharakteristika // Med. sestra. — 2013. — N 5. — С. 32–35.

Поступила в редакцию 24.06.2015 г.



Левифлорипин®

Оригинальная комбинация –
универсальное решение



Новый комбинированный противотуберкулезный препарат –
гарантия успеха в лечении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза

Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Кулава, ул. Кирова, 29
Тел.: (495) 702-95-06. Факс: (495) 702-95-03
www.akrihin.ru



Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России осуществляет образовательную деятельность в соответствии с лицензией № 0592 от 14.03.2013 г. по следующим образовательным программам.

Основные образовательные программы:

- *интернатура*: фтизиатрия, хирургия, анестезиология–реаниматология, рентгенология, травматология и ортопедия (1 год) — на договорной основе;
- *ординатура*: фтизиатрия, хирургия, пульмонология, рентгенология, торакальная хирургия, травматология и ортопедия (2 года) — на бюджетной и договорной основе;
- *аспирантура*: клиническая медицина (лучевая диагностика, лучевая терапия, фтизиатрия, хирургия, пульмонология, травматология и ортопедия) (3 года) — на бюджетной и договорной основе.

Дополнительные образовательные программы:

- *профессиональная переподготовка* по фтизиатрии, пульмонологии, рентгенологии, торакальной хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии–реаниматологии, хирургии на базе высшего образования (свыше 500 ч);
- *повышение квалификации* по фтизиатрии, пульмонологии, рентгенологии, торакальной хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии–реаниматологии, хирургии на базе высшего образования (до 500 ч), включая сертификационные циклы (144–216 ч).

Руководитель учебного отдела — д-р мед. наук, проф. Евгений Георгиевич Соколов. В отделе работают высококвалифицированные преподаватели, имеющие большой опыт педагогической, а также научной

и клинической деятельности, многие из которых являются ведущими специалистами в своей отрасли.

Обучение по основным образовательным программам осуществляется в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами. Обучение на бюджетной основе проводится согласно контрольным цифрам приема на послевузовские формы обучения, утверждаемые Министерством образования и науки Российской Федерации, по результатам вступительных испытаний. Не прошедшим по конкурсу предоставляется возможность пройти обучение на договорной основе.

В реализации дополнительных образовательных программ помимо традиционных широко используются активные и интерактивные методы обучения, клинические разборы больных, решение ситуационных задач, дистанционное обучение. Проводится стажировка на рабочем месте.

Слушателям, успешно завершившим курс обучения, выдаются следующие документы установленного образца:

- сертификат специалиста — для лиц, прошедших обучение на сертификационном цикле в объеме 144 ч;
- удостоверение о повышении квалификации — для лиц, прошедших обучение на циклах повышения квалификации и стажировку на рабочем месте в объеме 16 ч и более.

Оплата проезда слушателей к месту учебы и обратно, проживания слушателей, выплата суточных за время нахождения их на учебе, а также оплата обучения в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России осуществляются за счет средств учреждений и организаций по месту основной работы слушателя.

План проведения циклов повышения квалификации в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России на 2016 г.

№	Цикл	Продолжительность цикла (уч. ч)	Число слушателей	Место и сроки проведения
1	Повышение квалификации для врачей-фтизиатров «Фтизиатрия» (очно-заочная форма) (для специалистов с высшим медицинским образованием, отвечающих квалификационным требованиям по специальности «фтизиатрия», установленным приказом Минздравсоцразвития РФ от 07.07.2009 № 415н; специалистов, имеющих непрерывный стаж профессиональной деятельности в должности врача-фтизиатра свыше 10 лет, но не имеющих послевузовского образования, предусмотренного действующими нормативно-правовыми актами)	216	35	ФГБУ СПб НИИФ, 04.02.2016–25.03.2016

Продолжение таблицы

№	Цикл	Продолжительность цикла (уч. ч)	Число слушателей	Место и сроки проведения
2	Повышение квалификации для врачей — торакальных хирургов «Торакальная хирургия» (очно-заочная форма) (для специалистов с высшим медицинским образованием, отвечающих квалификационным требованиям по специальности «торакальная хирургия», установленным приказом Минздравсоцразвития РФ от 07.07.2009 № 415н; специалистов, имеющих непрерывный стаж профессиональной деятельности в должности врача — торакального хирурга свыше 10 лет, но не имеющих послевузовского образования, предусмотренного действующими нормативно-правовыми актами)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 01.06.2016–26.06.2016
3	Повышение квалификации для врачей-рентгенологов «Рентгенология» (очно-заочная форма) (для специалистов с высшим медицинским образованием, отвечающих квалификационным требованиям по специальности «рентгенология», установленным приказом Минздравсоцразвития РФ от 07.07.2009 № 415н)	216	25	ФГБУ СПб НИИФ, 26.08.2016–22.09.2016
4	Повышение квалификации «Радиационная безопасность при лучевых исследованиях» (очно-заочная форма) (для работников государственных медицинских учреждений, эксплуатирующих рентгеновские аппараты и другие генерирующие источники ионизирующих излучений)	108	35	ФГБУ СПб НИИФ, 24.02.2016–06.03.2016
5	Обучение на рабочем месте «Актуальные вопросы костно-суставного туберкулеза» (для фтизиатров, травматологов-ортопедов)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 30.03.2016–24.04.2016
6	Обучение на рабочем месте «Внелегочный туберкулез у взрослых, детей и подростков» (для фтизиатров, хирургов, травматологов-ортопедов, врачей общей практики, педиатров, урологов, гинекологов, окулистов)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 30.03.2016–24.04.2016
7	Обучение на рабочем месте «Актуальные вопросы компьютерной томографии» (для рентгенологов)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 30.03.2015–24.04.2016
8	Обучение на рабочем месте «Актуальные вопросы костно-суставного туберкулеза» (для фтизиатров, травматологов-ортопедов)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 05.10.2016–30.10.2016
9	Обучение на рабочем месте «Актуальные вопросы компьютерной томографии» (для рентгенологов)	144	5	ФГБУ СПб НИИФ, 05.10.2016–30.10.2016
10	Обучение на рабочем месте «Внелегочный туберкулез у взрослых, детей и подростков» (для фтизиатров, хирургов, травматологов-ортопедов, врачей общей практики, педиатров, урологов, гинекологов, окулистов)	72	10	ФГБУ СПб НИИФ, 23.11.2016–27.11.2016
11	Обучение на рабочем месте «Функциональные методы исследования нарушений мочеиспускания у больных фтизиохирургического профиля» (для врачей-фтизиатров внелегочного профиля, урологов, гинекологов)	72	5	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
12	Обучение на рабочем месте «Актуальные вопросы абдоминального туберкулеза» (для фтизиатров, хирургов)	144	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
13	Обучение на рабочем месте «Лучевая диагностика костно-суставного туберкулеза» (для рентгенологов)	108	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
14	Обучение на рабочем месте «Организация противотуберкулезной помощи детям» (для фтизиатров, фтизиопедиатров, руководителей организационно-методических отделов, организаторов здравоохранения)	72	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
15	Обучение на рабочем месте «Организация противотуберкулезной помощи» (для фтизиатров, руководителей организационно-методических отделов, организаторов здравоохранения)	72	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости

Окончание таблицы

№	Цикл	Продолжительность цикла (уч. ч)	Число слушателей	Место и сроки проведения
16	Обучение на рабочем месте «Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания» (для рентгенологов)	108	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
17	Обучение на рабочем месте «Торакальная хирургия» (для торакальных хирургов, фтизиохирургов)	72	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
18	Обучение на рабочем месте «Туберкулез органов дыхания у детей и подростков» (для фтизиатров, фтизиопедиатров, педиатров)	144	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
19	Обучение на рабочем месте «Фтизиохирургия» (для торакальных хирургов, фтизиохирургов)	72	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
20	Обучение на рабочем месте «Этиологическая диагностика туберкулеза» (для врачей-лаборантов, врачей-бактериологов)	144	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
21	Повышение квалификации «Медицинская помощь по отказу от курения больным фтизиопульмонологического профиля» (для фтизиатров, пульмонологов, терапевтов, психологов, врачей общей практики)	72	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
22	Повышение квалификации «Методология проведения диаскинтеста в педиатрической практике» (для фтизиатров, фтизиопедиатров, педиатров)	36	По заявкам ЛПУ	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
23	Профессиональная переподготовка для врачей-фтизиатров «Фтизиатрия» (очно-заочная форма) (для специалистов с высшим медицинским образованием, имеющих непрерывный стаж профессиональной деятельности в должности врача-фтизиатра свыше 5 лет, но не имеющих послевузовского образования, предусмотренного действующими нормативно-правовыми актами)	504	5	ФГБУ СПб НИИФ, в течение учебного года по мере необходимости
24	Выездной цикл повышения квалификации «Выявление туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи» (для врачей учреждений первичной медико-санитарной помощи)	72	40	По заявкам ЛПУ в течение учебного года по мере необходимости
25	Выездной цикл повышения квалификации для врачей-фтизиатров «Фтизиатрия» (очно-заочная форма) (для специалистов с высшим медицинским образованием, отвечающих квалификационным требованиям по специальности «фтизиатрия», установленным приказом Минздрава России от 07.07.2009 № 415н; специалистов, имеющих непрерывный стаж профессиональной деятельности в должности врача-фтизиатра свыше 10 лет, но не имеющих послевузовского образования, предусмотренного действующими нормативно-правовыми актами)	216	30	По заявкам ЛПУ в течение учебного года по мере необходимости

Порядок зачисления на основные и дополнительные образовательные программы размещен на официальном сайте ФГБУ СПб НИИФ: www.spbniif.ru в разделе «Подготовка кадров».

Контакты: телефон (812) 579-64-22, доб. 1003, электронная почта: uo@spbniif.ru

Информация Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

Всероссийская телефонная линия помощи в отказе от потребления табака была организована Министерством здравоохранения и социального развития РФ в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии в соответствии с «Концепцией осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы», принятой Правительством РФ 23 сентября 2010 года.

Курильщик может позвонить по телефону **8-800-200-0-200** (звонок для жителей России бесплатный со стационарных и мобильных телефонов) и переключиться (в соответствии с голосовым

меню) на специалистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ).

Консультанты (врачи и психологи) помогут подготовиться ко дню отказа от курения, найти замену ритуалам курения, проконсультируют о лекарственных препаратах для отказа от курения, дадут совет пациентам с различными заболеваниями о том, как лучше подготовиться к отказу от курения с учетом имеющихся проблем со здоровьем.

Вы можете записаться на телефонную консультацию по электронной почте **ktc01@mail.ru** (обязательно укажите свой номер телефона).



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

Правила для авторов

Общие положения

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры и лекции», «Рекомендации и пособия», «Оригинальные статьи», «Случаи из практики», «Опыт регионов», «Как это было» (исторические сведения, воспоминания), «Сообщения», «Юбилеи».

Все статьи, поступающие в журнал для публикации, подвергаются рецензированию. Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции, и также на условиях конфиденциальности. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе статистическое и методологическое рецензирование. Рукописи, признанные не соответствующими тематике журнала или не соответствующими требованиям актуальности, отклоняются, о чем редакция оповещает авторов без детальных объяснений.

Редакция оставляет за собой право на сокращения и стилистическую правку текста без дополнительных согласований с авторами.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Статьи должны быть оформлены с учетом защиты прав больного на сохранение конфиденциальности («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, биографические данные), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие. Несущественные детали, помогающие установить личность больного, должны быть опущены, однако запрещается искажать или фальсифицировать данные для достижения анонимности.

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют

официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и эта повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм, при этом статья содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но не опубликованные в полном объеме, а также на те, которые приняты к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

Направление материалов в редакцию

Статьи направляются в адрес редакции по электронной почте (e-mail): medalliance@inbox.ru или посредством использования специального поля электронной версии журнала <http://journal.spbniif.ru>. Для отправки статей через интернет-версию журнала и проверки статуса отправленных статей автору необходимо зарегистрироваться и войти в систему под своей учетной записью, следуя инструкциям на сайте.

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (отсканированная копия) с визой руководителя учреждения или руководителя, ответственного за научную деятельность учреждения, направляющего работу в редакцию журнала, скрепляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

В официальном направлении приводится полное название статьи и данные всех авторов. В нем должно быть указано, что статья не содержит сведений, запрещенных к публикации в открытой печати, не была ранее опубликована (или представлены ссылка на публикацию и заявление о повторной публикации) и не находится на рассмотрении для публикации в других изданиях, и дано согласие на передачу авторских прав на публикацию. При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов или их отсутствие должны быть также отражены в направлении.

Правила оформления статей

Электронные версии статей должны быть представлены в формате Word (Microsoft Office 2007 или более поздняя версия) (шрифт Times New Roman).

Титульная страница должна содержать: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город и страну (если это не вытекает из названия учреждения). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно. Данные приводятся на русском и английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BSI (British Standard Institute (UK), для транслитерации удобно использовать сайт <http://www.translit.ru>.

На второй странице приводятся:

- 1) резюме на русском и английском языке (200–250 слов);
- 2) ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языке;
- 3) тематическая рубрика (код), код УДК.

На последней странице статьи должны содержаться сведения обо всех авторах с указанием фамилии, имени, отчества, научного звания и степени, должности и учреждения, электронного адреса. Указывается контактный автор для переписки с редакцией, приводятся его полный почтовый адрес, номер телефона, факс и e-mail.

В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ.

Объем оригинальных статей, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, обзоров — 18 страниц, кратких сообщений — 6 страниц.

Рекомендуется придерживаться следующей рубрикации: *введение* (кратко освещаются актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования); *материалы и методы* (приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больных с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных); *результаты* или *результаты и обсуждение*, *обсуждение результатов*; *выводы*.

Все страницы должны быть пронумерованы. Таблицы и рисунки даются в тексте. В тексте статьи обязательно делается ссылка на таблицу в круглых скобках с указанием ее порядкового номера, например (табл. 1).

Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования. Лекарственные препараты, указанные в статьях (за исключением статей, имеющих рекламный характер), должны иметь международные непатентованные названия, и их дозировки должны быть тщательно выверены автором.

Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и (или) одобрена этическим комитетом направляющего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должно быть разрешено Минздравом РФ.

Список литературы

Ссылки на литературные источники для всех типов статей оформляются одинаково. **Источники располагаются в порядке цитирования.** Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи. Список литературы должен быть оформлен строго в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». За точность библиографических ссылок ответственность несет автор. **В списке литературы надо указывать фамилии и инициалы всех авторов статьи**, так как сокращение авторского коллектива до двух-трех фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов. В оригинальной статье рекомендуется использовать от 3 до 10 литературных источников (желательно — за последние 3–5 лет).

Список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации (references). Обязательная англоязычная версия ссылок (References) размещается в статье сразу за списком русскоязычных (исходных) ссылок и подготавливается автором статьи из русскоязычных ссылок, транслитерированных в системе BSI [British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)].

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их doi (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо doi, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi. Нежелательно ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.



ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД
ЕКОКС
МАКОКС
ФОРКОКС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КАПОЦИН
КОКСЕРИН
ТЕРИЗИДОН-МАК
МАК-ПАС
ОФЛОМАК
МАКЛЕВО

ТУБОСАН

на правах некоммерческой рекламы



www.atcl.ru