



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

№ 3, 2014

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор П.К. Яблонский
Заместитель главного редактора М.В. Шульгина
Научный редактор М.Г. Бирон
Ответственный секретарь Н.Ю. Исаева
Исполнительный директор В.В. Локтионова
Д.В. Вахрушева, А.А. Визель, Т.И. Виноградова, А.И. Васильева,
И.Ф. Довгалюк, Э.К. Зильбер, 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),
В.А. Краснов (Новосибирск), А.О. Марьяндышев (Архангельск),
Дж.Б. Миглиори (Италия), Т.И. Морозов (Саратов),
В.А. Порханов (Краснодар), С.Н. Скорняков (Екатеринбург),
Л.А. Шовкун (Ростов-на-Дону)

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

Учредитель/издатель «Национальная ассоциация фтизиатров»

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 _____.____.2014. Формат 210×279 мм. Печать офсетная. Бумага мелованная. Тираж 3000 экз.



Дорогие коллеги!

Третий номер 2014 года открывает статья, посвященная хирургическому лечению туберкулеза легких. В этой статье собран и обобщен отечественный и международный опыт торакальной хирургии при лечении туберкулеза, который лег в основу первых российских и международных клинических рекомендаций по применению хирургического лечения при туберкулезе. Российские клинические рекомендации по хирургическому лечению туберкулеза легких были одобрены Съездом Национальной Ассоциацией фтизиатров в 2013 и Съездом Ассоциации торакальных хирургов России в 2014.

В этом номере мы также представляем статью «Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза» В.Б. Галкина и соавторов, посвященную анализу эпидемических тенденций в мире, методике оценки заболеваемости ВОЗ, а также вклада России в «глобальное бремя туберкулеза» в соответствии с международными оценками.

Статья фтизиатров из Омска посвящена оценке организационных, социальных, личностных и медицинских рисков неблагоприятных исходов лечения туберкулеза. Роль социальных факторов в успехе лечения уже обсуждалась в публикациях нашего журнала.

Во втором номере нашего журнала за 2013 год была опубликована статья В.А. Краснова и соавторов «Проблемы оказания медико-социального сопровождения больным туберкулезом и пути их решения» и выступившего в дискуссии по вопросу социальной поддержки больных туберкулезом Д.В. Таран. Статья наших Омских коллег — еще одно доказательство необходимости комплексного подхода к лечению туберкулеза, с учетом как состояния больного и сопутствующих заболеваний, так и его социального и психологического статуса.

Значительную часть третьего номера нашего журнала за 2014 год занимают рекомендации. В методических рекомендациях «Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения» обобщен опыт Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ Минздрава России.

В 2014 году Национальная Ассоциация Фтизиатров создала рабочие группы по разработке новых и пересмотру ранее изданных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза. Результат работы одной из этих групп — проект клинических рекомендаций по этиологической диагностике туберкулеза, представляется на Ваше обсуждение. В следующих номерах журнала мы напечатаем и другие клинические рекомендации Ассоциации, которые будут утверждены Съездом Ассоциации на IV Конгрессе Ассоциации в ноябре 2014 года.

С уважением,
главный редактор журнала «Медицинский альянс», президент Национальной ассоциации фтизиатров,
директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии
доктор медицинских наук, профессор
П.К. Яблонский

Содержание

Обзор

- 4 Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В.
Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения)

Оригинальная статья

- 11 Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белиловский Е.М., Яблонский П.К.
Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза
- 19 Иванова О.Г., Мордык А.В., Батищева Т.Л., Руднева С.Н.
Предикторы неблагоприятного течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких

Методические рекомендации

- 25 Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожникова Н.В., Смирнова М.А.
Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения

Проект клинических рекомендаций

- 39 Рабочая группа Национальной Ассоциации Фтизиатров
Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза

Информация

- 59 Д.В. Вахрушева
О работе комплексной информационно-телемедицинской системы «Фтизиатрия» в УНИИФ
- 61 Авторам

Content

Review

- 4 Yablonskii P.K., Sokolovitch E.G., Avetisyan A.O., Vasil'ev I.V.
Role of Thoracic surgery in pulmonary tuberculosis treatment (Review and the authors' observations)

Original article

- 11 Galkin V.B., Balasanyantz G.S., Belilovskiy E.M., Yablonskii P.K.
Prognosis of changes in numbers of TB cases in countries with high TB burden
- 19 Ivanova O.G., Mordyk A.V., Batischeva T.L., Rudneva S.N.
Predictors of unfavorable course and outcome of infiltrative pulmonary tuberculosis

Guidelines

- 25 Yablonskii P.K., Sukhovskaya O.A., Sapozhnikova N.V., Smirnova V.F.
TB patients telephone consulting on quitting smoking
- 39 Working Group of the National Association of Phthisiatricians
Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis

Information

- 59 D.V. Vakhrusheva
Tele-medicine information complex «Phthysiology» use in the Ural Research Institute for Phthysiopulmonology

Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения)

П.К. Яблонский^{1,2}, Е.Г. Соколович^{1,2}, А.О. Аветисян¹, И.В. Васильев¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,

² Санкт-Петербургский государственный университет

Role of thoracic surgery in pulmonary tuberculosis treatment (Review and the authors' observations)

P.K. Yablonskii^{1,2}, E.G. Sokolovich^{1,2}, A.O. Avetisyan¹, I.V. Vasil'ev²

¹ Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology, ² Saint-Petersburg State University

Резюме

В статье приведен анализ литературных данных и собственного опыта авторов в эффективности применения различных видов торакальных операций при лечении туберкулеза легких. Обсуждается роль и место торакальной хирургии в лечении туберкулеза органов дыхания на современном этапе. Опираясь на собственный опыт, историческое наследие и новые технологические реалии, авторы предлагают современную концепцию инвазивной диагностики и хирургического лечения больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких; хирургия туберкулеза легких; классификация туберкулеза легких; результаты лечения.

Resume

The article presents analysis of published data and the authors personal experiences different types of thoracic operations' efficiency in pulmonary TB treatment. The today role and place of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis is discussed. Based on own experience, history and new technologies, the authors suggest the modern concept of invasive diagnosis and surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis; thoracic surgery; classification of pulmonary tuberculosis; the results of operative treatment.

Введение

Туберкулез — инфекционное заболевание, лечение которого должно базироваться на принципах этиотропной антибактериальной терапии. При этом, к сожалению, стандартизованная полихимиотерапия не всегда позволяет достичь излечения больного. Так, по данным многолетнего мониторинга, число случаев прекращения бактериовыделения у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в Российской Фе-

дерации не превышает 70%. Эффективность лечения больных с деструктивными формами туберкулеза легких еще ниже и редко превышает 60%. Продолжение химиотерапии с использованием препаратов второго ряда увеличивает количество больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, доля которых в РФ уже достигла 40% [1].

С другой стороны, даже в случаях эффективного лечения у части больных не происходит полной регрессии патологических изменений в легких и форми-

руются туберкулемы. При этом анализ отечественной и мировой литературы свидетельствует о том, что у исследователей нет единого мнения ни относительно природы туберкулем, ни относительно тактики ведения подобных больных. Так, одни авторы относят туберкулему к самостоятельной клинической форме туберкулеза и приводят достаточно убедительные доказательства своей точки зрения [2]. Другие считают ее одним из благоприятных исходов инфильтративного туберкулеза органов дыхания. Столь же диаметральный подход прослеживается и в тактике лечения больных с туберкулемой [3]. Так, подавляющее большинство российских авторов в большинстве случаев предпочитают резекции легких [2, 4, 5]. При этом ученые европейских стран ставят во главу угла эпидемиологические показания к операциям при туберкулезе и, как правило, не находят их при туберкулезе [6]. Все это оставляет широкое поле для дискуссий и чаще всего приводит к выполнению неоправданно большого количества напрасных операций.

Показания к хирургическому вмешательству при туберкулезе органов дыхания, как можно судить по данным литературы, достаточно разнообразны и противоречивы. Одним из безусловных и малооспариваемых преимуществ резекций легких при локализованных деструктивных процессах, резистентных к химиотерапии, является ликвидация бактериовыделения непосредственно после их выполнения [4, 7–10]. При этом не потеряли своего значения и коллапсохирургические вмешательства, редко приводящие к конверсии мазка, но дающие возможность улучшить результаты лечения больных с двусторонними процессами [11–13].

Особое место в хирургии туберкулеза легких занимают остро прогрессирующие процессы (казеозная пневмония), летальность при консервативном ведении которых достигает 92–100%, тогда как резекция пораженного участка легкого при интенсивной химиотерапии позволяет повысить эффективность лечения до 60% [14–17]. Консолидированного мнения об эффективности и целесообразности хирургического лечения двусторонних процессов нет.

Таким образом, разнообразие мнений о месте и роли торакальной хирургии в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания, отсутствие согласованных подходов к оценке эффективности различных хирургических вмешательств требуют формирования консенсуса специалистов, основанного на громадном опыте российских хирургов, но с учетом принципов доказательной медицины.

Исторические предпосылки

Лечение туберкулеза органов дыхания имеет более чем двухвековую историю, и многие его способы

были внедрены в клиническую практику задолго до открытия *Mycobacterium tuberculosis* и эффективных противотуберкулезных препаратов.

Существуют свидетельства того, что хирургическую помощь тяжелобольным туберкулезом оказывали еще в XVIII в. В ее основе лежал известный принцип Гиппократа *Ubi pus, ibi evacua* («Где гной, там иссеки и вскрой»). Согласно публикациям, дошедшим до наших дней, впервые данный подход применил английский хирург Barry в 1726 г. Однако успехов предложенная методика не имела. В 1880 г. Форланини для лечения больных туберкулезом предложил накладывать искусственный пневмоторакс — создание «функционального покоя» для легкого способствовало, по его мнению, разрешению воспалительного процесса [2, 18].

Разработки Quinke (1888) и Sprengler (1890) дали толчок развитию другого направления хирургического лечения туберкулеза — торакопластике, поэтому дальнейшая хирургическая экспансия в начале XX в. была связана с усовершенствованием методов торакопластических вмешательств [19]. Наибольших успехов в этом направлении добились Brauer (1906), Friedrich (1909), Sauerbruch и Shumacher (1911). Альтернативное коллапсохирургическое направление вмешательств было связано с различными вмешательствами на диафрагмальном нерве (Eleker, Sturtz, 1911), однако широкого применения они не получили [20].

В 1912 г. впервые К. Jacobaeus [2, 19] предложил выполнять рассечение спаек при неэффективном искусственном пневмотораксе (в последующем операция получила название торакокаустика). До середины XX в. основным вектором хирургического лечения туберкулеза легких явилось совершенствование коллапсохирургических вмешательств: в ряде клиник продолжали выполнять каверностомию, и только немногие отказывались выполнять резекции легких [20, 21].

Благодаря открытию антибактериальных препаратов и успешному применению химиотерапии с середины 50-х гг. удалось существенно повысить эффективность лечения больных туберкулезом, и необходимость в применении хирургических методов лечения туберкулеза органов дыхания уменьшилась. Девизом в лечении больных туберкулезом стала фраза сэра Джона Крофтона: «Мы должны излечивать почти всех наших больных туберкулезом без применения хирургии» (John Crofton: «We should be able to cure almost all our TB patients without surgery») [22]. Все это привело к значительному снижению хирургической активности в отношении больных туберкулезом во всем мире, но не в нашей стране. Зарубежные исследователи весьма скептически относились к подобной тактике. Так, по мнению зарубежных экспертов, в 80-х гг. прошлого века менее 5% больных туберкулезом в Советском Со-

юзе действительно нуждались в хирургическом лечении [23]. Одним из главных аргументов правильности консервативного подхода к лечению больных туберкулезом явилось повсеместное снижение заболеваемости во всем цивилизованном мире.

Однако естественные механизмы формирования резистентности у бактерий и недостатки реализации программ во всем мире привели к появлению случаев туберкулеза, вызванного микобактериями, устойчивыми к противотуберкулезным препаратам. В нашей стране нерациональное использование этих препаратов, частое применение волюнтаристских схем и комбинаций препаратов, практический отказ от контролируемого лечения привели к катастрофическому росту случаев туберкулеза, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью — их число за последние 3 года увеличилось в два раза [1, 10]. Аналогичные тенденции, но в гораздо меньшей степени прослеживаются и в других странах. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. во всем мире было зарегистрировано 450 тысяч новых случаев туберкулеза органов дыхания, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. При этом около 3,6% из них составили пациенты с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания [24]. Результаты лечения подобных больных значительно ухудшились.

Начиная с 2006 г. в зарубежной литературе появились публикации о необходимости возвращения к хирургии как одному из методов в комплексном лечении больных туберкулезом легких [6, 8, 24]. Однако разнообразие клинических форм туберкулеза органов дыхания и подходов к их хирургическому лечению требует переосмысления всего накопленного опыта с позиций доказательной медицины.

Современные тенденции

Считаем обоснованным, что важнейшим критерием эффективности лечения туберкулеза органов дыхания является конверсия мазка у пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза (т. е. безопасность больного для окружающих), — критерий, принятый в международных противотуберкулезных программах. При этом очевидно, что понятие «конверсия мазка» не тождественно понятию «прекращение бактериовыделения», поэтому критерии клинической и рентгенологической оценки результатов лечения, которым в зарубежной литературе не придается большого значения, являются, по-нашему мнению, не менее важными в оценке эффективности лечения больных. Исходя из этого назрела необходимость трансформировать многочисленные, порой излишне детализированные отечественные «хирургические» и «терапевтические»

классификации туберкулеза органов дыхания в четкие схемы национальных клинических рекомендаций, нацеленных на возможность получения адекватного лечения любому пациенту, независимо от его места проживания, но по единообразным схемам, проверенным как опытом, так и жесткими правилами доказательной медицины. Первым шагом к решению поставленной задачи является разделение всех операций на две большие группы — диагностические и лечебные.

Диагностические вмешательства. Диагностические вмешательства следует выполнять при невозможности установить природу поражения легких и плевры другими методами. Показаниями для хирургического вмешательства чаще всего являются подозрения на злокачественную опухоль, диссеминированные процессы в легких, лимфоаденопатия средостения. Иногда диагностическое вмешательство следует выполнять даже при «типичной» клинико-рентгенологической картине туберкулеза при отрицательных результатах исследования на микобактерии туберкулеза, когда подбор рациональной схемы химиотерапии невозможен. Среди видов оперативных вмешательств, которые могут применяться с диагностической целью, наиболее оправданы плевральная пункция и трансторакальная биопсия, торакоскопическая атипичная или анатомическая резекция участка легкого, эндоскопическая пункция лимфатических узлов средостения под контролем ультразвука (EUS, EBUS), видеоторакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения и легкого, медиастиноскопия в различных вариантах, но с той же целью. Следует помнить, что в ряде случаев при попытке верификации периферических образований в легких целесообразно использовать навигационные методики, которые позволяют увеличить информативность метода до 90% [25]. Важно подчеркнуть, что в каждом случае предпочтение следует отдавать самому малотравматичному методу, а исследование полученного материала обязательно дополнять современными молекулярно-генетическими и бактериологическими методами этиологической диагностики туберкулеза [10].

Лечебные вмешательства. В основу этого раздела статьи лег анализ публикаций и результатов комплексного лечения 542 пациентов с различными формами туберкулеза легких в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии. Среди них фиброзно-кавернозный туберкулез выявлен у 232 пациентов (42,8%), кавернозный туберкулез — у 110 (20,3%), туберкулема — у 120 (22,1%), инфильтративный туберкулез — у 80 (14,8%). На момент поступления бактериовыделение сохранялось у 348 пациентов (64%). Спектр лекарственной устойчивости распределялся следующим образом: множественная лекарственная устойчивость была диагностирована у 108 (31%) больных,

широкая лекарственная устойчивость выявлена у 62 (17,8%), лекарственно-чувствительный туберкулез — у 178 (51,1%) пациентов.

Никогда не следует забывать, что хирургия любого инфекционного заболевания, включая туберкулез, не может и не должна рассматриваться как самостоятельный метод лечения. Особенно опасны попытки навязать хирургию как метод эпидемиологической санации территории, не принимая во внимание уровень организации противотуберкулезной работы в регионе, культуру труда в противотуберкулезных учреждениях, соблюдение стандартов и национальных клинических рекомендаций по этиологической диагностике и лечению больных туберкулезом, правил инфекционного контроля и контролируемого лечения как до, так и после операции — ключевого момента в эффективности лечения туберкулеза. Именно поэтому есть основания утверждать, что хирургическая помощь больным туберкулезом легких может оказываться только в тех учреждениях, где выполнение этих требований является правилом повседневной работы, а не эксклюзивным случаем.

При соблюдении перечисленных условий, и прежде всего в случаях сохранения бактериовыделения, хирургическое лечение можно рассматривать как логическое продолжение усилий врачей по излечению больного — одно из проявлений персонализированной медицины.

Все лечебные операции принято разделять на экстренные, неотложные и плановые. В связи с непосредственной угрозой для жизни в ближайшее время к экстренным вмешательствам относят:

- напряженный спонтанный пневмоторакс;
- профузное легочное кровотечение.

В первом случае обычно выполняется торакоцентез (дренирование плевральной полости) дренажом 20–22 Fr обычно во втором межреберье по среднеключичной линии или в четвертом межреберье по среднеподмышечной линии.

Возможности хирургов в случае профузного легочного кровотечения обязательно включают мероприятия по профилактике асфиксии (укладка на больной бок при известной стороне поражения или на живот с опущенным головным концом!), назначение гемостатических препаратов, в ряде случаев — управляемую гипотонию, но не исчерпываются ими [26]. С целью профилактики асфиксии можно рекомендовать жесткую бронхоскопию с окклюзией бронха, из которого продолжает поступать кровь. Если жесткую бронхоскопию выполнить невозможно, следует немедленно интубировать больного двухпросветной трубкой с возможностью контроля за обоими главными бронхами.

Учитывая, что источником легочных кровотечений при туберкулезе являются бронхиальные арте-

рии, следующим шагом в лечении больного должна стать бронхиальная ангиография с эмболизацией причинной артерии нерассасывающимися материалами (спирали Джиантурка, медицинский фетр, сферы). Эффективность данного метода, по данным различных авторов, колеблется от 60 до 73% [27]. При появлении признаков экстравазации контрастного вещества после эмболизации следует предпринять открытую операцию — резекцию пораженного участка легкого [10].

Показаниями для неотложных операций являются:

- казеозная пневмония;
- неуклонное прогрессирование туберкулеза, несмотря на адекватную противотуберкулезную химиотерапию.

Актуальность этой проблемы обозначилась в последние годы особенно остро в связи с увеличением удельного веса казеозной пневмонии в структуре впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с 2 до 11% [28]. Результаты лечения подобных больных остаются неудовлетворительными с летальностью до 30–70% [14, 16]. Резекция пораженного участка легкого (чаще — пневмонэктомия) в таких случаях носит неотложный характер [15].

Плановые лечебные хирургические вмешательства, основной целью которых является абациллирование пациентов, представляется самой разнообразной и многочисленной группой операций. Среди них выделяют операции радикальные и паллиативные. Под радикальными вмешательствами следует понимать оперативные вмешательства, когда патологические изменения в одном или обоих легких удаляются полностью [12]. К ним относятся анатомические резекции легких и пневмонэктомии.

Безусловными показаниями к выполнению радикальных операций при туберкулезе легких следует считать наличие специфического поражения, локализованного в пределах сегмента, доли (двух долей) легкого или одного легкого при наличии:

- персистирующего бактериовыделения по мазку или культуре, несмотря на надлежащую химиотерапию в течение не менее 6–8 мес.;
- туберкулеза с множественной или широкой лекарственной устойчивостью при отсутствии положительной радиологической и/или бактериологической динамики в течение 6–8 мес. химиотерапии,
- высокой вероятности неудачи в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью ввиду аллергических, токсических и смешанных побочных эффектов лекарств, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, препятствующих эффективной химиотерапии.

Чаще всего неудачи химиотерапии наблюдаются при наличии полостей распада, в связи с чем хирургическое лечение в этой ситуации представляется наиболее целесообразным. Формирование полостей на фоне контролируемой химиотерапии у большинства больных, как правило, сопровождается вторичной лекарственной устойчивостью микобактерий. Более того, данные больные представляют большой риск в развитии лекарственной устойчивости, так как формирование фиброзной капсулы вокруг полости распада затрудняет поступление химиотерапевтических препаратов в очаг инфекции [29].

Анатомические резекции легких любым из доступных способов (торакотомия, VATS или робот-ассистированные операции) с резекцией пораженного участка легкого являются рекомендованными [10]. Так, при локализации специфического процесса в пределах одной (двух) долей легкого следует выполнять радикальные операции — анатомические лоб- и би-лобэктомии [30]. Подавляющее большинство авторов сошлись во мнении, что это один из наиболее эффективных способов абациллирования подобных больных, что подтверждается и нашими данными: абациллирование достигнуто в 99% случаев (табл.).

Удаление легкого — пневмонэктомия выполняется при распространенных и осложненных формах процесса, при тотальном или субтотальном поражении легкого, Основной клинической формой, при которой применяют пневмонэктомию, является фиброзно-кавернозный туберкулез. Доля пневмонэктомии среди наших оперативных вмешательств составила 9,8%. Несмотря на большой удельный вес осложнений (5,1%), их выполнение оправдано, так как они обеспечивали высокий уровень конверсии мазка. Отдельного обсуждения требует возможность проведения пневмонэктомии при поражении контрлатерального легкого. Следует подчеркнуть, что решение подобных вопросов относится к компетенции клиник экспертного класса (институты фтизиопульмонологии) и их выполнение в других фтизиатрических стационарах следует запретить.

Анатомические моно-, би- и полисегментарные резекции также могут быть рекомендованы в качестве радикальных операций при соответствующей локализации процесса. Чаще всего сегментарные резекции выполняются при изолированном моно- и бисегментарном поражении легких, в большинстве случаев — в пределах верхнезадних сегментов (С1-2) или верхушечного сегмента С6. К полисегментарным резекциям относят резекции с удалением сегментов, принадлежащих к разным анатомическим долям легкого: резекции типа сегмент + сегмент, удаление анатомической доли + сегментов, относящихся к другим долям легкого.

При выполнении подобных операций операций чаще возникает необходимость применять допол-

нительные элементы операции для коррекции объемных отношений между остающимися сегментами легкого и плевральной полости, для профилактики специфических и неспецифических плевролегочных осложнений. Это в основном корригирующие интраоперационные торакопластики, перемещение купола диафрагмы. В структуре наших операций различные варианты сегментэктомий заняли практически половину всех случаев, при этом абациллирования удалось добиться во всех случаях.

В ряде случаев, согласно нашему материалу — в 10,9% случаев, выполнить радикальную операцию невозможно. В подобных ситуациях следует рассмотреть целесообразность проведения паллиативных операций. Паллиативными принято называть операции, при которых необратимо измененная патологическая часть легкого не удаляется, но создаются условия, благоприятные для закрытия полости распада [12]. Торакомиопластические операции применяются самостоятельно при двусторонних распространенных субтотальных процессах, возможно — в комбинации с бронхоблокацией пораженного отдела легкого либо как дополнительный элемент операции при полисегментарных комбинированных резекциях легких. В отдельных случаях торакопластика может стать предварительным этапом подготовки больного к более радикальной операции. При выполнении торакопластик нам удалось достигнуть абациллирования только у половины больных (см. табл.).

Как видно из таблицы, преимущество в частоте конверсии мазка имеют оперативные вмешательства, связанные с резекцией легкого ($p < 0,05$).

Проблема хирургического лечения туберкулем остается сложной и дискуссионной. Согласно рекомендациям Л.К. Богуша, резекции легких следует выполнять, когда их размеры превышают 2,0 см [2]. По данным М.И. Перельмана, оперативному лечению следует подвергать больных с размерами туберкулем, превышающими 3,0 см. В качестве доказательства автор приводит следующие сведения: несмотря на то что в целом прогрессирование туберкулемы происходит в среднем у 13% больных с туберкулемами размерами более 3,0 см, рецидив диагностируется у 25%. Именно поэтому, по мнению автора, в первую очередь показанием к хирургическому лечению у этой категории больных является наличие крупных туберкулем [31, 32].

В то же время дискуссия в отношении размеров туберкулем, и вообще — показаний к их хирургии, до сих пор открыта и требует проведения клинических исследований. Одним из главных аргументов европейских ученых является тот факт, что в Европе, полностью отказавшейся от хирургии туберкулем, удалось добиться снижения всех основных показателей, характеризующих эпидемиологическую обстановку по туберкулезу,

Непосредственные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких

Вид оперативного вмешательства	Количество	Осложнения	Летальность	Конверсия мазка
Пневмонэктомии	34 (9,8%)	2 (5,9%)	0	32 (94%)
Лоб-, би-лобэктомии	91 (26,1%)	3 (3,3%)	0	90 (99%)
Сегментэктомии	152 (43,7%)	2 (1,3%)	0	152 (100%)
Атипичные резекции	33 (9,5%)	0 (0%)	0	33 (100%)
Торакопластики	38 (10,9%)	1 (2,6%)	0	19 (50%)
Итого	348 (100%)	8 (2,3%)	0	326 (93,4%)

тогда как в РФ, где хирургия туберкулем достигала 83% в структуре оперативной активности фтизиохирургов, заболеваемость туберкулезом остается угрожающе высокой [24]. Именно поэтому рабочей группой ВОЗ было дано поручение ведущим НИИ провести тщательный анализ накопленного материала и на этом основании сформулировать обоснованные рекомендации по хирургическому лечению туберкулем [33]. Результаты этой работы будут опубликованы позже.

Среди плановых показаний к хирургическому лечению принято также выделять последствия перенесенного туберкулеза, такие как аспергиллема, бронхолит, панцирный плеврит или перикардит с развитием сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточности, посттуберкулезный стеноз трахеи и крупных бронхов, симптоматические и хронические посттуберкулезные бронхоэктазы. Каждое из этих показаний является самостоятельным заболеванием, и подходы к их хирургическому лечению не требуют существенной расшифровки. Однако следует подчеркнуть, что выполнение подобных операций следует сконцентрировать в крупных торакальных центрах профильных НИИ, располагающих и наибольшим опытом, и соответствующими ресурсами.

Серьезного внимания требует соблюдение принципов противотуберкулезной химиотерапии в послеоперационном периоде. Всем пациентам необходимо возобновить предоперационные режимы противотуберкулезной химиотерапии, как только пациент может принимать лекарства per os, с возможной коррекцией химиотерапии по результатам молекулярно-генетического/микробиологического исследования операционного материала (резецированной легочной ткани). Продолжительность проведения противотуберкулезной химиотерапии зависит от бактериовыделения и результатов теста на лекарственную чувствительность. Так, для пациентов с положительным результатом посева на момент операции и с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам в рекомендациях ВОЗ указан курс лечения от 4 до 6 мес. после конверсии культуры, при туберкулезе

с множественной лекарственной устойчивостью — не менее 18 мес. после конверсии культуры, а при туберкулезе с широкой лекарственной устойчивостью — не менее 24 мес. после конверсии культуры.

Пациентам с отрицательным результатом посева на момент операции (последний дооперационный тест на лекарственную чувствительность) послеоперационная химиотерапия проводится в соответствии с тестом на лекарственную чувствительность операционного материала: при сохраненной чувствительности к противотуберкулезным препаратам — не менее 4 мес. после операции, в случаях МЛУ/ШЛУ-ТБ — до 6–8 мес. после операции [10, 30]. Кроме того, при определении длительности курса послеоперационной химиотерапии следует принимать во внимание индивидуальные клинические особенности каждого пациента, наличие сопутствующей патологии, степень комплаентности и т. д., поэтому окончательное решение должно приниматься консилиумом под руководством фтизиатра.

Заключение

Таким образом, с учетом исторического опыта и материалов собственных клинических наблюдений есть все основания полагать, что хирургический метод, не являясь самостоятельным, играет важную роль в лечении туберкулеза легких и его последствий. Несмотря на некоторую стагнацию этого метода, наметившуюся вследствие триумфального клинического применения противотуберкулезной химиотерапии, ухудшение эпидемиологической обстановки в связи с широким распространением штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью во всем мире, целесообразно адаптировать «классические» принципы хирургического лечения к современным реалиям с формированием доказательной базы, которая требует многоцентровых клинических исследований. Именно поэтому мы предлагаем продолжить обсуждение этой темы на страницах журнала и с благодарностью ответим на все замечания и предложения.

Список литературы

1. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2013. — 280 с.
2. *Богуш Л.К.* Хирургическое лечение туберкулеза легких. — М.: Медицина, 1979. — 296 с.
3. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 512 с.
4. *Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашев Ю.Н.* Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких в зависимости от массивности бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 5. — С. 28–31.
5. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб. — 2008. — 544 с.
6. *Dewan R.K.* The challenge of pulmonary tuberculosis and the thoracic surgeon // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2006. — Vol. 22, N 2. — P. 111–115.
7. *Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А., Параскун В.Г.* Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 2003. — Т. 2. — С. 23–25.
8. *Bai L., Hong Z., Gong C.* et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. — 2012. — Vol. 41, N 2. — P. 335–340.
9. *Kobak M., Avetisyan A., Sokolovich E.* et al. Resections of lung in cases of cavitary multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16 (12), suppl. 1 — P. 421.
10. *Yablonski P., Cordos I., Sokolovich E.* et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis // Complex pleuropulmonary infections / Eds. G. Rohde, D. Subotic. — 2013. — P. 20–36.
11. *Гиллер Д.Б., Паршин В.Д., Нефедов А.В.* Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87, № 5. — С. 52–59.
12. *Зубарев В.В., Гольев С.С., Абрамов А.В., Ледовской, В.В.* Хирургическое лечение больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Университетская наука: теория, практика, инновации: сб. науч. тр. В 3 т. — Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. — Т. II. — С. 40–47.
13. *Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е.* Применение клапанной бронхоблокации в сочетании с торакопластикой в комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Бюлл. Вост.-Сибир. науч. центра СО РАМН. — 2011. — №2 (78). — С. 64–66.
14. *Баласанянц Г.С.* Остропрогрессирующий туберкулез легких: диагностика, клиника, лечение: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук — СПб., 2000. — 35 с.
15. *Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В.* и др. Хирургическое лечение больных остропрогрессирующим туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 10. — С. 23–26.
16. *Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Гиллер Д.Б.* Казеозная пневмония. — М.: Медицина, 2008. — 192 с.
17. *Чуканов В.И.* Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания // Рос. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 954–959.
18. *Hurt R., Barry J.E.S., Adams A.P., Fleming P.R.* The history of cardiothoracic surgery from early times. — New York: Parthenon, 1996. — 514 p.
19. *Barker W.L.* Thoracoplasty // Chest surgery clinics of North America. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 593–615.
20. *Mehran R.J., Deslauriers J.* Tuberculosis and atypical mycobacterial diseases // Pearson's thoracic and esophageal surgery / G.A. Patterson, J.D. Cooper, J. Deslauriers et al. eds. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. — P. 507–527.
21. *Pomerantz M., Mault J.R.* History of resectional surgery for tuberculosis and other mycobacterial infections // Chest surgery clinics of North America. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 131–133.
22. *Залескис Р.* Роль хирургических методов в лечении туберкулеза // Проблемы туберкулеза. — 2001 — № 9. — С. 3–5.
23. *Reed C.E., Parker E.F., Crawford Jr F.A.* Surgical resection for complications of pulmonary tuberculosis // The Annals of thoracic surgery. — 1989. — Vol. 48, N 2. — P. 165–167.
24. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. — World Health Organization, 2013. — 289 p.
25. *Loo F.L., Halligan A.M., Port J.L., Hoda R.S.* The emerging technique of electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine-needle aspiration of peripheral lung lesions: Promising results in 50 lesions // Cancer cytopathology. — 2014. — Vol. 122, N 3. — P. 191–199.
26. *Репин Ю.М.* О методе остановки легочных кровотечений // Клинич. мед. — 1991. — № 9. — С. 86–90.
27. *Halezerožlu S., Okur E.* Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis: what is the best management approach? // Journal of thoracic disease. — 2014. — Vol. 6, N 3. — P. 182–185.
28. *Кибрик Б.С.* Проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения казеозной пневмонии // Проблемы туберкулеза. — 2004. — № 12. — С. 25–29.
29. *Ворожцова М.П.* Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с посттуберкулезными полостями // Проблемы туберкулеза. — 1989. — № 2. — С. 37–39.
30. Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Торакальная хирургия: национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М.: Гэотар-Медиа, 2014. — 160 с.
31. *Перельман М.И.* Хирургия туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. — 1998. — № 3. — С. 27–32.
32. *Перельман М.И.* Хирургия туберкулеза легких: состояние и перспективы // Междунар. конф. «Хирургия туберкулеза»: тез. докл. — М., 1997. — С. 14–15.
33. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. — World Health Organization, 2014. — 17 p.

УДК 616-03:08

Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза

В.Б. Галкин¹, Г.С. Баласанянц¹, Е.М. Белиловский², П.К. Яблонский¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,

² Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ

Prognosis of changes in numbers of TB cases in countries with high TB burden

V.B. Galkin¹, G.S. Balasanyantz¹, E.M. Belilovskiy², P.K. Yablonskii¹

¹ Saint-Petersburg Research Institute for Phthiisopulmonology,

² Moscow Research and Practical TB Centre

Резюме

Оценка числа заболевших туберкулезом в странах мира легла в основу понятия «глобальное бремя туберкулеза», введенного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1999 г. Было выделено 22 страны, включая Российскую Федерацию, с наибольшим бременем туберкулеза, которые дают 80% числа новых случаев ТБ в год. В последние годы в Российской Федерации отмечается снижение оценочных показателей заболеваемости туберкулезом. Проведение по данным за 2008–2012 гг. экстраполяции значений расчетной заболеваемости для стран мира до 2020 г. показало, что после 2018 г. у России есть шансы формально выйти из списка стран с наибольшим бременем ТБ. Формирование группы стран с наибольшим бременем туберкулеза несколько абстрактно отражает экономическое понятие «бремя заболевания», которое является, скорее, политическим и в общем случае не дает представления о более актуальном для жителей Земли риске заболеть туберкулезом при проживании в данной стране или при посещении данной страны.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость туберкулезом, бремя туберкулеза.

Resume

The concept of the Global TB burden was introduced by WHO in 1999 basing on estimated numbers of TB patients in different countries. 80% of all new TB case in the world per year occurred in 22 countries, including the Russian Federation, with high burden of TB. Decrease of the TB registered incidence is observed in the Russian Federation during last few years. Extrapolation of the 2008-2012 years' of the estimated global data up to 2020 demonstrated the Russian Federation has a good chance to leave the group of High Burden Countries formally in 2018. Formation of the High Burden Countries group reflects rather abstract economic notion of the disease «burden», which is actually a political notion, and, generally, does not reflect more urgent for people all over the world notion of the risk to develop the disease when leaving in a particular country or visiting a particular country.

Keywords: tuberculosis, TB incidence, TB burden.

Введение

При оценке и сравнении заболеваемости туберкулезом в странах мира необходимо учитывать существующие в них особенности в организации выявления больных и установления диагноза туберкулеза. При этом истинное значение показателя заболеваемости в любой стране всегда отличается от его регистрируемого значения. Эта разница, порой весьма существенная, зависит, прежде всего, от эффективности выявления больных туберкулезом, которая неодинакова не только в разных странах, но даже в отдельных территориях внутри каждой из этих стран [1]. В связи с этим ВОЗ использует систему оценки значений основных эпидемиологических показателей (заболеваемости, смертности и распространенности), на основе которой рассчитывают публикуемые в ежегодных отчетах данные по туберкулезу и производят сравнение стран между собой [2, 3, 4, 5, 6]. Эти расчеты проводят на основе информации, получаемой от национальных систем надзора (регистрация случаев заболевания и смерти), в ходе специальных исследований, а также консультаций с национальными экспертами.

В статистических публикациях ВОЗ используют оценку числа вновь возникающих случаев заболевания туберкулезом в течение года (т. н. «инцидентных» случаев, или TB incident cases), которые отражают истинное число случаев заболевания среди населения и включают новые случаи заболевания и рецидивы туберкулеза. На основе этих вычислений рассчитываются оценочные показатели «заболеваемости туберкулезом» (TB incidence rate или estimated TB incidence rate) для стран, регионов ВОЗ и глобально для всего мира в целом из расчета числа заболевших на 100 тыс. населения указанных территорий, также получаемого на основе оценок ВОЗ.

С другой стороны, в глобальном отчете ВОЗ [2] публикуется число вновь зарегистрированных случаев заболевания (новых случаев и рецидивов туберкулеза, new TB cases и TB relapses) и регистрируемой заболеваемости (TB notification rate), которая соответствует используемому в российских публикациях показателю «заболеваемость туберкулезом». Эти показатели определяются частотой возникновения новых случаев заболевания среди населения, регистрируемых национальной службой статистики или эпидемиологического надзора, и их число в той или иной мере всегда отличается от реального.

Оценка показателей проводится ВОЗ на основе либо математического моделирования эпидемиологического процесса, либо специальных выборочных исследований, либо экспертных оценок определенных параметров, используемых в дальнейшем в расчете показателей. Для Российской Федерации оценки эпи-

демиологических показателей рассчитываются на основе экспертной оценки доли выявленных национальной системой надзора больных из всех заболевших туберкулезом. Эта доля приводится для выбранного опорного года и экстраполируется по определенной методике на другие годы. Поскольку наша страна имеет достаточно качественную систему эпиднадзора (согласно экспертной оценке, в России не выявляется или не регистрируется не более 15% новых случаев заболевания), то применение оценок заболеваемости позволяет корректно проводить сравнение РФ с другими странами, используя именно оценку заболеваемости, а не реальную ее регистрацию. Это касается, например, сравнения показателя со странами Африки, где из-за проблем в системе выявления случаев туберкулеза регистрируемая заболеваемость туберкулеза может быть невелика, а ее оценка — превышать регистрируемое значение в 2–5 раз (см. табл.).

Оценка абсолютных значений числа заболевших туберкулезом в странах мира легла в основу введенного ВОЗ в 1999 г. понятия «глобальное бремя туберкулеза» («Global TB burden»). Это понятие определяет «бремя», которое «несет» мировое сообщество в целом от распространения данного заболевания. Было выделено 22 страны с наибольшим бременем туберкулеза (НБТС) исходя из их вклада в суммарное число заболевших в мире. Это частично экономическое и частично эпидемиологическое понятие определяет, какие страны, с глобальной точки зрения, являются для других стран наибольшими источниками инфекции.

В число 22 стран НБТС включаются те государства, которые, согласно оценке ВОЗ, дают 80% новых случаев туберкулеза в мире. Таким образом, в рассмотрение берется абсолютное число заболевших туберкулезом в стране (а не оцениваемый показатель заболеваемости туберкулезом из расчета на 100 тыс. населения). Кроме того, учитывается то обстоятельство, что проблема туберкулеза в этих странах требует особого внимания общественного здравоохранения. Изменение данного списка стран НБТС происходит достаточно редко.

Другой подход к классификации стран на основе оценок ВОЗ строится по данным об оценке показателя заболеваемости из расчета на 100 тыс. населения. В глобальном отчете ВОЗ этому распределению стран уделяется ограниченное внимание, хотя именно понятие заболеваемости позволяет говорить о риске заболеть туберкулезом в той или иной стране, что может являться важной информацией при организации поездок, различных мероприятий и т. п. Фактически оценка заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения имеет значение как «локальное» бремя туберкулеза для самой страны.

На основе данных ВОЗ, в работе [1] приводятся шесть групп стран с оценочной заболеваемостью бо-

лее 300, 150–299, 100–149, 50–99, 25–49 и менее 25 на 100 тыс. населения.

Так, в число стран с крайне высоким уровнем оцениваемой заболеваемости туберкулезом, превышающей 300 на 100 тыс. населения, т. е. самым высоким в мире риском заболевания туберкулезом, входят 24 государства. Среди них большинство не являются странами НБТС, например Свазиленд со значением показателя 1349 на 100 тыс., Намибия — 651, КНДР — 429, Ангола — 320 и т. п.

В то же время в зарубежных публикациях используется только понятие НБТС, а понятие «страна с наибольшим риском заболевания туберкулезом» практически не рассматривается.

Подход, взятый в основу определения НБТС, основанный на абсолютном числе, а не на относительном показателе из расчета на 100 тыс. населения, ставит РФ в особое положение ввиду ее величины и значительной численности населения.

Несмотря на то что Российская Федерация входит в число стран НБТС, значение оценочного показателя заболеваемости в стране, учитывающего численность населения, не относится к наиболее высоким в мире и равно 91 (77–106) на 100 тыс. населения. Более того, в 2012 г. наша страна «переместилась» из группы стран с заболеваемостью 100–149 в группу стран, имеющих среднее значение рассматриваемого показателя 50–99 на 100 тыс. населения.

Возникает вопрос: сможет ли Российская Федерация при нынешних темпах снижения показателя заболеваемости выйти из группы НБТС и если да, то через какой промежуток времени?

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ТБ в странах мира в 2012 г. проведен по данным глобального отчета по туберкулезу ВОЗ [2]. Оценка динамики списка НБТС в 1999–2012 гг. и его прогнозирование до 2020 г. проведены на основе оценки количества новых случаев ТБ в базе данных (TB_burden_countries.csv), опубликованной на сайте ВОЗ (www.who.int/tb/country/data/download/, дата обращения 25.12.2014). Прогнозирование численности заболевших выполнено с помощью стандартного метода линейной экстраполяции.

Результаты

По данным глобального отчета по ТБ [2], в мире в 2012 г. туберкулезом заболело 8,6 млн человек (8,3–

9,0 млн)¹, что составляет 122 на 100 тыс. населения. Среди заболевших туберкулезом около 12,8% одновременно являются больными ВИЧ-инфекцией (около 1,0–1,2 млн), причем 75% из них — из стран Африканского региона ВОЗ² и 15% — из Юго-Восточной Азии (регион ВОЗ).

В число пяти стран (табл.), где заболевает туберкулезом (новые случаи и рецидивы с положительной микроскопией) наибольшее число лиц, входят Индия — 2,2 млн (2,0–2,4 млн), Китай — 1,0 млн (0,88–1,1 млн), Южно-Африканская Республика — 0,53 млн (0,43–0,63 млн), Индонезия — 0,46 млн (0,38–0,54 млн) и Пакистан — 0,41 млн (0,34–0,49 млн). В этих странах ежегодно заболевает более половины всех лиц, заболевших туберкулезом в мире (53%), причем только в Индии и Китае возникает 37% всех новых случаев и рецидивов туберкулеза.

По данным глобального отчета, в список НБТС кроме вышеперечисленных пяти государств входит еще 17 стран с количеством заболевших от 56000 в Афганистане до 350 000 в Бангладеш. В число стран НБТС также входит РФ (130 000), доля которой в общем числе заболевших в этих 22 странах в 2012 г. невелика — 1,9% (из 7000 тыс.), а по отношению ко всем выявленным больным в мире — 1,5% (из 8600 тыс.), однако по отношению к заболевшим в Европейском регионе ВОЗ доля РФ составляет 36,1% (из 360 тыс.).

На долю России приходится более трети (36,1%) всех впервые выявленных больных и рецидивов туберкулеза в этом регионе, и она в 2012 г. являлась девятой страной в Европейском регионе ВОЗ по оценочному показателю заболеваемости после Таджикистана (193), Республики Молдова (160), Казахстана (137), Кыргызстана (141), Грузии (116), Азербайджана (95), Румынии (94) и Украины (93 на 100 тыс. населения). Из 15 стран с наибольшим значением заболеваемости в регионе (свыше 50 на 100 тыс.) 14 — республики бывшего Советского Союза.

В последние годы в большинстве стран Европейского Региона ВОЗ, включая и Российскую Федерацию, отмечается снижение оценочных показателей заболеваемости туберкулезом (рис. 1).

Наиболее выраженная динамика за последние 10 лет отмечается в Азербайджане, где показатель оценочной заболеваемости снизился более чем в 5 раз: с 496 на 100 тыс. в 2003 г. до 95 в 2012 г. В Узбекистане в течение того же периода показатель снизился с 273 до 78, в Туркменистане — с 199 до 75,0. В то же время незначительная положительная динамика от-

¹ Здесь и далее при рассмотрении оценок ВОЗ помимо т. н. наилучшей оценки (best estimate) в скобках приведена информация о степени ее неопределенности — наименьшее и наибольшее возможное ее значение.

² Здесь и далее имеются в виду страны, входящие в регионы, выделенные ВОЗ, которые могут отличаться от традиционных представлений о географических регионах. Например, Кыргызстан, расположенный в Центральной Азии, входит в Европейский регион ВОЗ.

Выявление туберкулеза в некоторых регионах ВОЗ и странах мира, 2012 г.

Страна	Оценка ВОЗ				Зарегистрировано
	Число случаев	на 100 тыс.	% в мире	% в НБТС	Число случаев
Афганистан	56000	189	0,7%	0,8%	29381
Бангладеш	350000	225	4,1%	5,0%	168683
Бразилия	92000	46	1,1%	1,3%	75122
Вьетнам	130000	147	1,5%	1,9%	102112
ДР Конго	210000	327	2,4%	3,0%	108984
Зимбабве	77000	562	0,9%	1,1%	35760
Индия	2200000	176	25,6%	31,4%	1289836
Индонезия	460000	185	5,3%	6,6%	328824
Камбоджа	61000	411	0,7%	0,9%	40185
Кения	120000	272	1,4%	1,7%	92987
Китай	1000000	73	11,6%	14,3%	890645
Мозамбик	140000	552	1,6%	2,0%	47741
Мьянма	200000	377	2,3%	2,9%	141170
Нигерия	180000	108	2,1%	2,6%	92818
ОР Танзания	79000	165	0,9%	1,1%	62178
Пакистан	410000	231	4,8%	5,9%	267475
Российская Федерация	130000	91	1,5%	1,9%	105753
Таиланд	80000	119	0,9%	1,1%	60304
Уганда	65000	179	0,8%	0,9%	44663
Филиппины	260000	265	3,0%	3,7%	216199
Эфиопия	230000	247	2,7%	3,3%	145323
ЮАР	530000	1 000	6,2%	7,6%	323664
Страны с высоким бременем ТБ	7000000	159	82,1%	100%	4669807
Африканский регион ВОЗ	2300000	255	26,7%		1344869
Американский регион ВОЗ	280000	29	3,3%		218833
Восточно-средиземноморский регион ВОЗ	670000	109	7,8%		420769
Европейский регион ВОЗ	360000	40	4,2%		269505
Юго-Восточная Азия — регион ВОЗ	3400000	187	39,5%		2130120
Западно-Тихоокеанский регион ВОЗ	1600000	87	18,6%		1310726
В мире	8600000	122	100%		5694822

мечалась в Молдавии (170 и 160 на 100 тыс.) и Белоруссии (74 и 70 на 100 тыс.).

В РФ, по оценке ВОЗ, за 5 лет, с 2008 по 2012 г., количество новых случаев ТБ сократилось со 170 до 130 тыс., при сохранении этого тренда к 2018 г. ожидается уже 70 тыс. Аналогичная экстраполяция данных

до 2020 г. по странам мира показывает, что в 2019 г. ожидается менее 8,2 млн заболевших в мире, из которых 80% может выявляться в 19 странах без участия России.

На рис. 2 представлены данные о численности новых случаев ТБ за 1999 г. в 24 странах с наибольшими

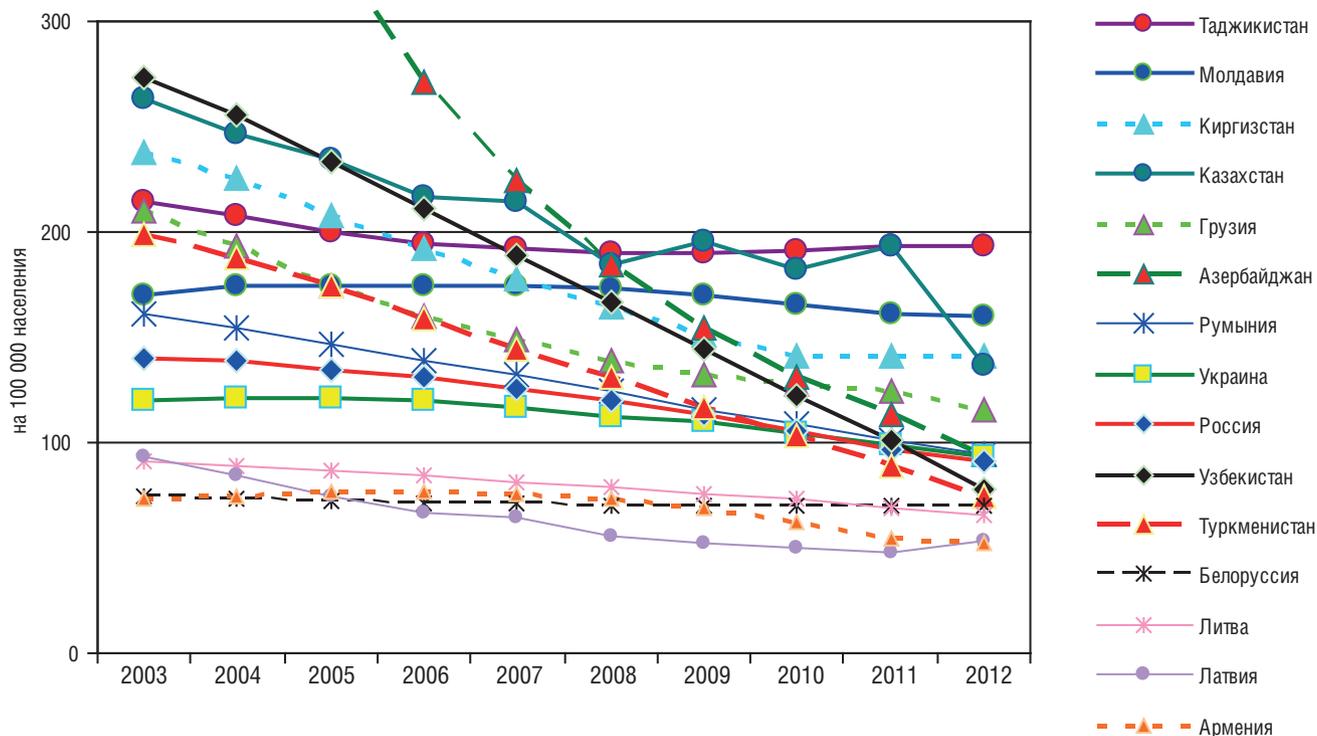


Рис. 1. Показатели оценочной заболеваемости в Европейском регионе ВОЗ, 2003–2012 гг. (15 стран с уровнем показателя в 2012 г. выше 50 на 100 тыс.)

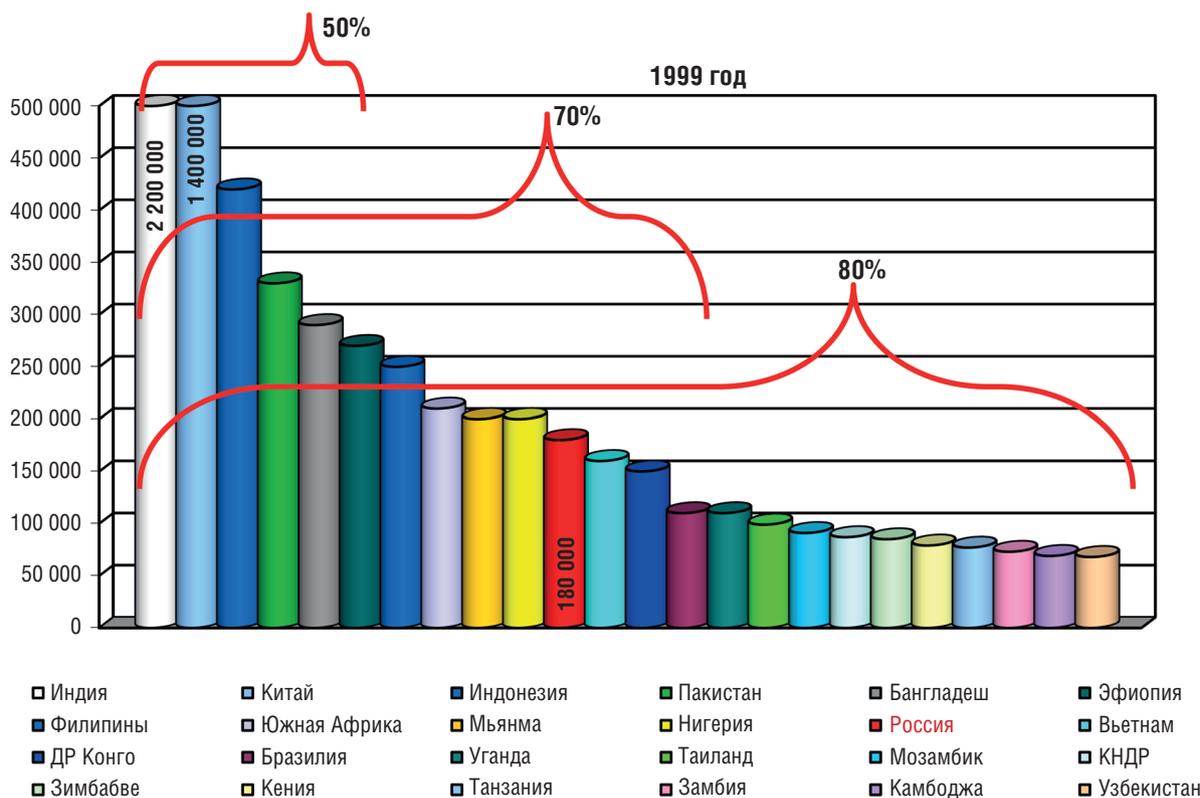


Рис. 2. Оценка ВОЗ числа новых случаев туберкулеза в 1999 г. (24 страны с наибольшим количеством новых случаев туберкулеза)

оценочными показателями. Половина всех новых случаев ТБ приходилось на пять стран, среди которых с большим отрывом лидировали Индия и Китай. Кроме них в лидеры этого рейтинга входили Индонезия, Пакистан и Бангладеш. В число стран, имевших 70% заболевших ТБ, попали еще 8 стран, включая Россию со 180 тыс. случаев ТБ.

Интересно отметить, что расчет по базе данных ВОЗ на ноябрь 2014 г. [7], которая, как сказано выше, может ежегодно ретроспективно корректироваться, показывает 23 страны с 80% всех новых случаев ТБ в мире. Замыкает этот список Камбоджа (69 тыс. случаев). В эту группу стран входят также КНДР (87 тыс.) и Замбия (73 тыс.), которые не включены с современной список НБТС, а включенный в него в 1999 г. Афганистан с 38 тыс. заболевших оказался далеко за пределами списка стран с наибольшим числом новых случаев туберкулеза.

За 10 лет, к 2008 году (рис. 3), в России количество заболевших ТБ снизилось незначительно — до 170 тыс., что уже позволило нашей стране сдвинуться на край 70% доли. На третье место в первой пятерке лидеров, на долю которых приходилась половина всех новых случаев ТБ, вышла Южная Африка (480 тыс.),

а 80% заболевших набралось в 20 странах, включая КНДР (87 тыс.) и Танзанию (80 тыс.) и исключая Уганду (77 тыс.), Камбоджу (65 тыс.) и Афганистан (51 тыс.).

За последние 5 лет число новых случаев ТБ в России снизилось до 130 тыс. случаев, что позволило стране выйти из 70% зоны.

В числе 20 стран с наибольшим бременем ТБ, по сведениям из базы данных 2012 г. (рис. 4), на 16 месте обосновалась КНДР (100 тыс. случаев), замыкает список Зимбабве (77 тыс.). Вплотную к границе списка приблизилась Ангола (66 тыс.), вне списка остаются Уганда (65 тыс.), Камбоджа (61 тыс.) и Афганистан (56 тыс.).

Если взять формальную сторону формирования списка НБТС как стран, которые дают 80% числа новых случаев ТБ в год, и провести по данным за 2008–2012 гг. экстраполяцию значений расчетной заболеваемости для стран мира до 2020 г., то можно получить возможный сценарий дальнейшего изменения состава этих стран и оценить перспективу и возможность выхода РФ из данного списка.

При сохранении существующих тенденций список НБТС в 2019 г. (рис. 5) сократится до 19 стран, включая КНДР (112,5 тыс. случаев) и Анголу (88 тыс.), замыкать

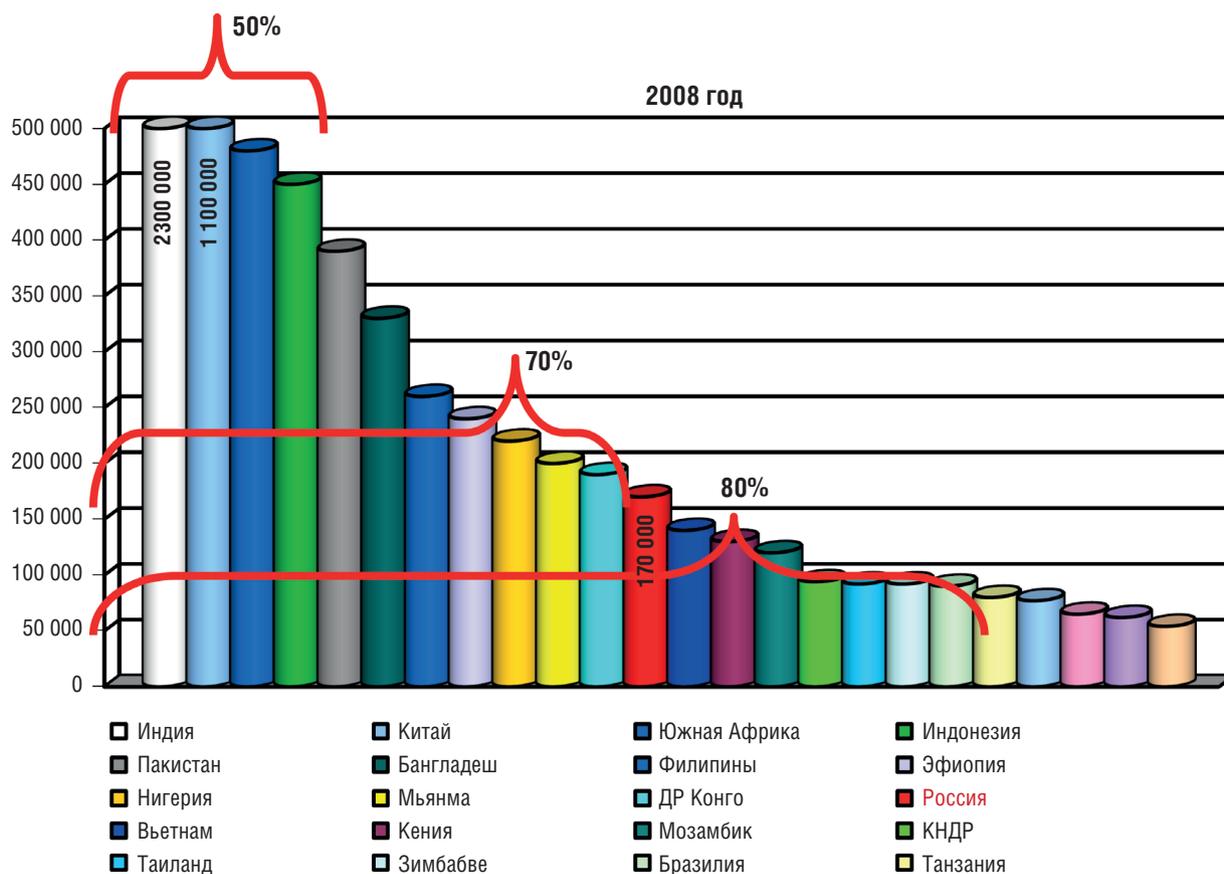


Рис. 3. Оценка ВОЗ числа новых случаев туберкулеза в 2008 г. (24 страны с наибольшим количеством новых случаев туберкулеза)

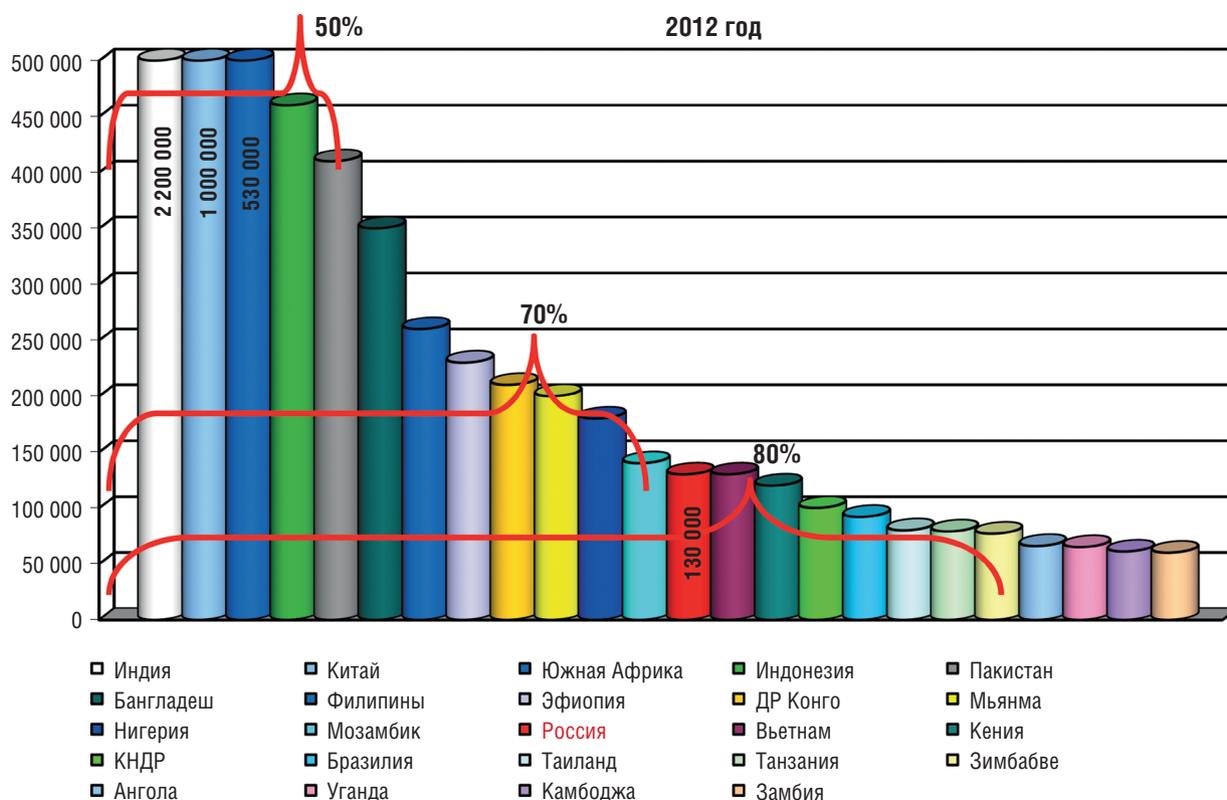


Рис. 4. Оценка ВОЗ числа новых случаев туберкулеза в 2012 г. (24 страны с наибольшим количеством новых случаев туберкулеза)

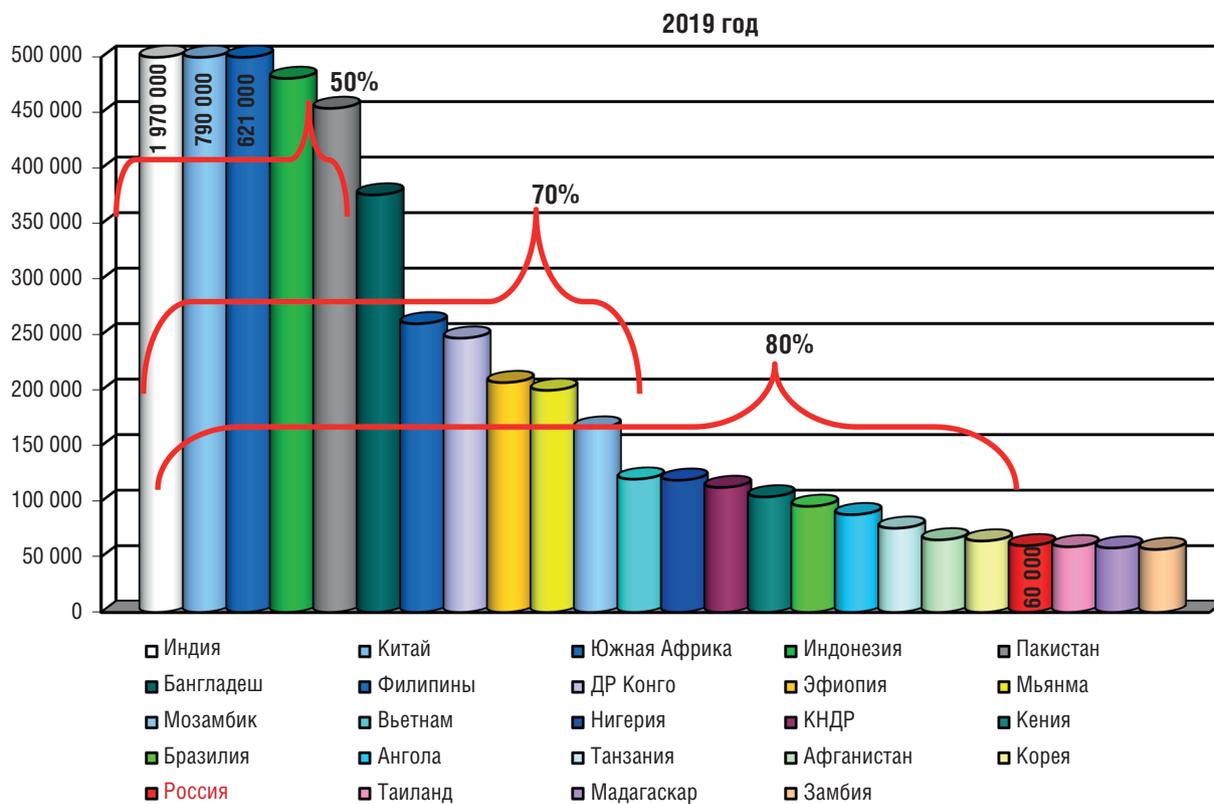


Рис. 5. Прогноз изменения числа новых случаев туберкулеза в 2019 г. (24 страны с наибольшим количеством новых случаев туберкулеза)

его будет Афганистан (65,3 тыс.). Если темп снижения заболеваемости ТБ в России сохранится, то к 2019 г. она составит 60 тыс. новых случаев в год и Россия окажется за пределами этого списка.

Заключение

Следовательно, после 2018 г. у России есть шансы формально выйти из списка стран с наибольшим бременем ТБ. Однако не следует забывать, что оптимистичность прогноза может быть нарушена усилением влияния негативных факторов, прежде всего распространением ВИЧ-инфекции.

Формирование НБТС несколько абстрактно отражает экономическое понятие «бремя» заболевания, которое является скорее политическим и в общем случае не дает представления о более актуальном для жителей Земли риске заболеть туберкулезом при проживании в данной стране или при посещении данной местности. Именно поэтому при распределении стран по уровню распространения в них туберкулеза необходимо использовать оба классификационных понятия, как абсолютное число вновь возникающих случаев заболевания, так и оценку риска заболеть, который определяется показателем заболеваемости туберкулезом из расчета на 100 тыс. населения.

Список литературы

1. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Сон И.М. и др. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2013.— С. 27–68.
2. Global tuberculosis control: WHO report 2013. — Geneva: World Health Organization, 2013. — WHO/HTM/TB/2013.11. — 306 p.
3. Dye C., Scheele S., Dolin P. et al. Global Burden of Tuberculosis. Estimated incidence. Prevalence and mortality by country // JAMA. — 1999. — Vol. 282? N 7. — P. 677–686.
4. Dye C., Bassili A., Bierrenbach A.L. et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes // Lancet Infect. Dis. — 2008. — Vol. 8. — P. 233–243.
5. Glaziou P. et al. Tuberculosis prevalence surveys: rationale and cost // IJTL. — 2008. — Vol. 12, N 9. — P. 1003–1008.
6. TB Impact Measurement: WHO policy and recommendations for how to assess the epidemiological burden of TB and the impact of TB control. — Geneva: World Health Organization, 2009. — WHO/HTM/TB/2009.416.
7. WHO's global TB database. URL: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (дата обращения: 28.10.2014).

??? Реклама ???

УДК616-002.5:362.1

Предикторы неблагоприятного течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких

О.Г. Иванова¹, А.В. Мордык¹, Т.Л. Батищева², С.Н. Руднева²

¹ Омская государственная медицинская академия,

² Клинический противотуберкулезный диспансер, г. Омск

Predictors of unfavorable course and outcome of infiltrative pulmonary tuberculosis

O.G. Ivanova¹, A.V. Mordyk¹, T.L. Batischeva², S.N. Rudneva²

¹Omsk state medical academy, ²Clinical TB Dispensary, Omsk

Резюме

Комплексный статистический анализ данных анамнеза, клинико-рентгенологических особенностей течения заболевания и результатов лечения 300 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (основная группа: 150 пациентов, исход заболевания у которых был неблагоприятным, группа сравнения: 150 больных, исход заболевания у которых был благоприятным) позволил выделить несколько групп факторов (предикторов), оказывающих влияние на эффективность лечения и исход заболевания у данной категории пациентов. Таковыми являлись: организационные (несвоевременное выявление заболевания), связанные с особенностями течения процесса (распространенность процесса, наличие полостей распада, ЛУ МБТ), социальные (наличие семьи, работы, образовательный ценз, злоупотребление алкоголем), личностные (низкая приверженность больного к лечению), медико-биологические (наличие сопутствующих заболеваний, состояние реактивности организма).

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, эффективность лечения, исходы заболевания, предикторы.

Resume

A comprehensive statistical analysis of medical history, clinical and radiographic features of the disease and the results of treatment of 300 patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (the main group of 150 patients, with unfavorable outcomes of disease, comparison group: 150 patients, with favorable outcome) allowed to identify several groups of factors (predictors) influencing the efficiency of treatment and outcome in these category of patients. These include: organizational (late detection of the disease) associated with the peculiarities of the current process (the prevalence of the process, the presence of decay cavities, MBT DR), social (the presence of family, work, educational level, alcohol abuse), personality (low adherence to treatment) biomedical (comorbidities, state reactivity).

Keywords: infiltrative tuberculosis of lungs, treatment efficiency, outcomes, predictors.

Введение

Ведущее значение для ограничения распространения туберкулеза имеет эффективное лечение больных, которое предотвращает накопление в популяции эпидемически опасных бактериовыделителей и обеспечивает обрывание цепи передачи инфекции. Несмотря на современные режимы химиотерапии, результаты лечения больных туберкулезом остаются в России недостаточными: эффективность лечения впервые выявленных больных не превышает 56,8% [1, 2, 3, 4, 5]. Поскольку пациенты с инфильтративным туберкулезом легких составляют 57–70% контингента противотуберкулезных диспансеров, эффективность лечения именно этой группы больных является значимым критерием, определяющим объем резервуара туберкулезной инфекции [1, 6]. На наш взгляд, представляется актуальным проведение комплексного анализа факторов, способных оказать влияние на течение и исход заболевания, для разработки алгоритма ведения (возможно, регионального стандарта) больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

Цель исследования: оценка факторов, оказывающих влияние на течение и исход заболевания (предикторов) у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Исследование простое, ретроспективное, сравнительное проводилось на базе казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» за период с 2012 по 2013 г. В исследование вошли 300 пациентов в соответствии с критериями включения: впервые установленный диагноз «инфильтративный туберкулез легких», лечение в стационаре; возраст — от 18 до 70 лет. Критериями исключения являлись возраст старше 70 лет, отказ от участия в исследовании, участие в другом исследовании. Все больные получали 4–6 противотуберкулезных препаратов (согласно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным приказом МЗ РФ № 109) на фоне патогенетического лечения (витамины, антиоксиданты, препараты кальция, дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы) [7]. Коррекцию схемы лечения осуществляли на основании результата теста на лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ). Эффективность лечения оценивалась по результатам контрольного клинико-лабораторного и рентгенологического обследования, проводившегося по окончании 5-го месяца лечения и по завершению года наблюдения.

Использовали комплекс стандартных эпидемиологических, клинических, рентгенологических, лабораторных, функциональных методов обследования. Расчеты и графический анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Biostat, Statistica 6.0. Анализу предшествовало определение характера распределения; поскольку характер распределения соответствовал нормальному, различия значений показателей оценивали по критерию Стьюдента. Для выявления факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения, вычисляли коэффициент χ^2 . Критическое значение коэффициента χ^2 при уровне значимости 0,05 равно 3,84 (число степеней свободы — 1). Использовали факторный, дисперсионный и кластерный анализ. Различия значений показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

В качестве метода группировки при кластерном анализе был выбран K-усредненный (K-means clustering), данные были предварительно стандартизованы. Интерпретация результатов кластерного анализа осуществлялась в несколько этапов: 1) на основании графического анализа; 2) путем анализа результатов описательной статистики полученных классов; 3) по результатам дисперсионного анализа; 4) по итогам состава каждого класса.

Больные, включенные в исследование, были разделены на две группы. Основную группу составили 150 больных (100 мужчин, 50 женщин в возрасте $35,2 \pm 2,1$ года), исходы лечения которых были неблагоприятными (в результате лечения сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких; отмечено прогрессирование процесса; больной умер; в результате лечения больному определена стойкая утрата трудоспособности). В группу сравнения вошли 150 больных (80 мужчин и 70 женщин, средний возраст — $34,6 \pm 1,7$ года), исходы лечения которых были расценены как благоприятные (в ходе лечения зарегистрировано прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада). Больные в группах были сопоставимы по возрасту ($t=0,259$; $p=0,796$), в основной группе лиц мужского пола было в 2 раза больше ($\chi^2=12,29$; $p=0,0001$).

Результаты и обсуждение

В группе сравнения пациенты были более адаптированы в социуме: постоянное место работы имели 89 (59,3%) человек, семью — 100 (76,7%), ранее находились в местах лишения свободы — 20 (13,3%), тогда как в основной группе безработными были уже 100 (76,7%) человек ($\chi^2=14,67$; $p=0,001$), не имели семьи — 90 (60%) ($\chi^2=20,37$; $p=0,001$), ранее находились в исправительно-трудовых учреждениях — 63 (42%) ($\chi^2=29,38$; $p=0,021$).

Образовательный ценз у больных группы сравнения также был выше, чем в основной группе: среднее специальное (100 человек, 76,7%) или высшее (10 человек, 6,7%) образование имели 73,3% пациента; в основной группе таковые составляли 53,3% — среднее специальное образование имели 75 (50%), высшее — 5 (3,3%) больных ($\chi^2=12,07$; $p=0,012$).

У пациентов основной группы достоверно чаще встречались распространенные процессы с поражением более одной доли легкого — в 100 (76,7%) случаях против 80 (53,3%) в группе сравнения ($\chi^2=5,014$; $p=0,025$), с распадом легочной ткани (136, или 90,4%, против 101, или 67,3%) ($\chi^2=23,227$; $p=0,014$) и бактериовыделением (144, или 96%, против 120, или 80%) ($\chi^2=16,690$; $p=0,001$).

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза зарегистрирована у 64 (42,7%) больных основной группы, в том числе множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — у 45 (30%), в группе сравнения ЛУ регистрировалась почти в 2 раза реже — у 34 (22,6%) пациентов, МЛУ — у 20 (13,3%) ($\chi^2=12,74$; $p=0,001$). Осложнения туберкулеза диагностированы у 110 (73,3%) больных основной группы и у 46 (30,7%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=15,03$; $p=0,002$).

Сопутствующие заболевания выявлены у 120 (82,0%) больных в основной группе и у 94 (63%) — в группе сравнения ($\chi^2=10,188$; $p=0,001$).

Вредные привычки в 1,5 раза чаще встречались у пациентов основной группы: в 144 (96%) случаях против 105 (70,0%) в группе сравнения; злоупотребление алкоголем — почти в 3 раза чаще (105, или 70,0%, против 50, или 33,3%); курение табака — на 19,4% больше

(132, или 88,0%, против 100, или 66,6%), активное потребление наркотиков — в 2 раза чаще (30, или 20,0%, против 15, или 10%, в группе сравнения) ($\chi^2=34,113$; $p=0,0001$).

Режимы химиотерапии и эффективность лечения больных в группах сравнения представлены в табл. 1. Согласно данным табл. 1, у пациентов основной группы достоверно реже использовали I режим химиотерапии, чаще наблюдали отрывы от лечения. Длительность отрывов от лечения у пациентов основной группы также была больше, нежели в группе сравнения, — $3,5\pm 0,5$ мес. против $1,0\pm 0,5$ мес. ($t=3,536$, $p=0,0001$). Вероятно, большей частотой отрывов от лечения и большей их продолжительностью можно объяснить необходимость изменения режима химиотерапии и более частое (пусть и не достоверно) выделение у больных основной группы микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Более чем у половины больных (80, или 53,3%) основной группы в ходе лечения было достигнуто лишь клиническое улучшение. Закрытия полостей распада не наблюдали, абациллировано 45 (30,0%) бактериовыделителей, 13 (8,7%) пациентов умерли от туберкулеза, 4 (2,7%) — от других причин (злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция). В группе сравнения закрытие полостей распада и абациллирование было достигнуто в 100% случаев, 30 (20%) больных были прооперированы.

Кластерный анализ факторов (рис. 1) позволил выделить основные факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения и исход заболевания у больных в группах сравнения. Согласно данным, представленным на графике, таковыми являлись рас-

Таблица 1

Режимы химиотерапии и эффективность лечения больных в группе сравнения

Показатель	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	χ^2	p
Режим химиотерапии				
I	84 (56,0)	115 (76,7)	13,430	0,0001
IIA	6 (4,0)	10 (6,7)	0,594	0,441
IIБ	46 (30,7)	25 (16,7)	7,381	0,007
I индивидуализированный	14 (29,3)	35 (23,3)	0,000	0,294
IV	30 (20,0)	19 (13,3)	2,44	0,118
Изменение режима химиотерапии	44 (29,3)	35 (23,3)	1,100	0,294
Отрыв от лечения	110 (73,3)	35 (23,3)	65,336	0,0001
Эффективность лечения				
Закрытие полостей распада	0 (0)	150 (100)	—	—
Прекращение бактериовыделения	50 (30)	150 (100)	147,02	0,0001

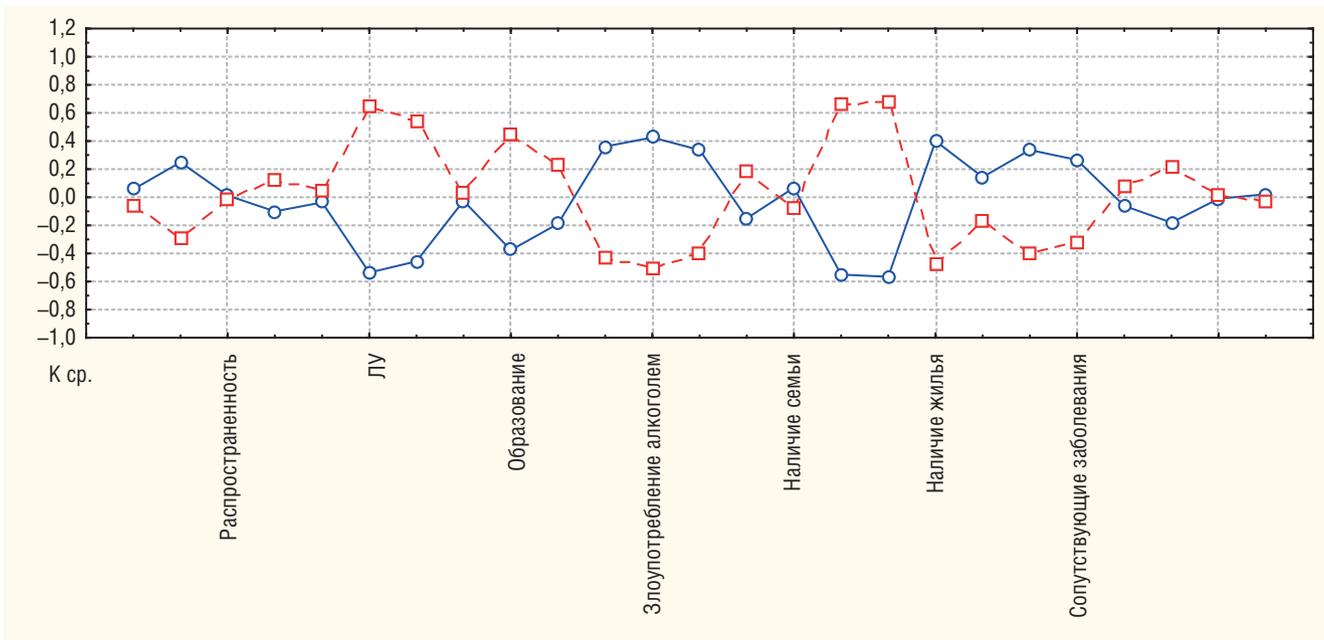


Рис. 1. Результат кластерного анализа факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения и исход заболевания: график синего цвета — группа лиц с неблагоприятным исходом заболевания, график красного цвета — группа лиц с благоприятным исходом заболевания

пространенность процесса, наличие лекарственной устойчивости МБТ, социальные характеристики больных (наличие семьи, жилья, образовательный ценз, злоупотребление алкоголем, имеющиеся сопутствующие заболевания).

Множественный корреляционный анализ (рис. 2) выявил наличие корреляционных связей средней силы

между переменными «прекращение бактериовыделения», «приверженность к лечению» и «исход заболевания», что подтверждает значимость комплаентности как фактора, определяющего результаты лечения и прогноз в отношении возможного выздоровления для каждого пациента. Наиболее слабую приверженность к выполнению врачебных рекомендаций демонстри-

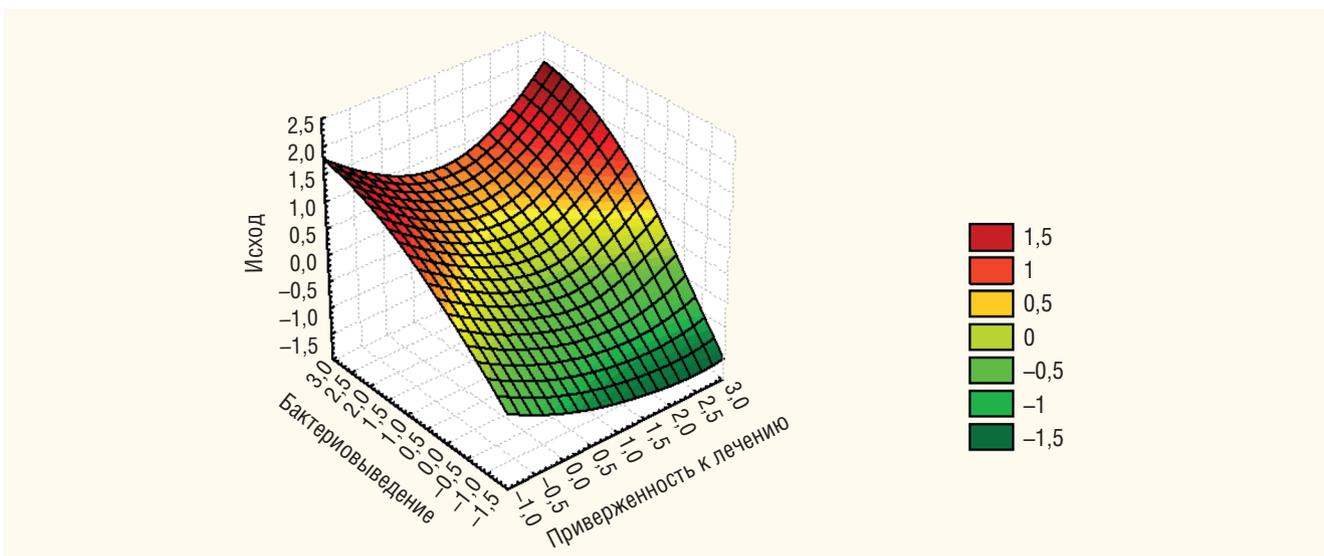


Рис. 2. Взаимосвязь переменных «приверженность к лечению», «прекращение бактериовыделения», «исход заболевания» (по результатам множественного корреляционного анализа)

Таблица 2

Результаты многофакторного и дисперсионного анализа с ранжированием

Группы факторов	F	p	Ранг
Организационные	120,7	0,02	1
Связанные с особенностями процесса	111,2	0,021	2
Социальные	83,52	0,028	3
Личностные	76,42	0,030	4
Медико-биологические	53,2	0,042	5

ровали пациенты основной группы, что сочеталось с более частыми отрывами от лечения, большей продолжительностью отрывов, высокой частотой эпизодов нарушения внутрибольничного режима, злоупотребления алкоголем. Как правило, низкую приверженность к лечению демонстрировали пациенты с выраженной социальной дезадаптацией, не имеющие семьи, работы, устойчивых социальных связей.

Как следует из табл. 2, результаты многофакторного и кластерного анализа с последующим дисперсионным анализом и ранжированием позволили выделить группы факторов, оказывающих наибольшее влияние на результаты лечения и исход заболевания (предикторы): организационные (несвоевременное выявление заболевания — ранг 1), связанные с особенностями течения процесса (распространенность процесса, наличие полостей распада, ЛУ МБТ — ранг 2), социальные (наличие семьи, работы, образовательный ценз, злоупотребление алкоголем — ранг 3), личностные (низкая приверженность больного к лечению — ранг 4), медико-биологические (наличие сопутствующих заболеваний, состояние реактивности организма — ранг 5).

Выводы

1. Проведенное исследование позволило выделить группы факторов (предикторов), определяющих результаты лечения и исход заболевания у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Таковыми являлись организационные (несвоевременное выявление заболевания), связанные с особенностями течения процесса (распространенность процесса, наличие полостей распада, ЛУ МБТ), социальные (наличие семьи, работы, образовательный ценз, злоупотребление алкоголем), личностные (низкая приверженность больного к лечению), медико-биологические (наличие сопутствующих заболеваний, состояние реактивности организма).
2. Полученные результаты могут быть основой для создания региональной модели эффективности лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и разработки алгоритма ведения (возможно, регионального стандарта) данной группы больных.

Список литературы

1. Голомедова А.В. Лонгидаза в комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 22 с.
2. Дударова Т.П. Комплексное прогнозирование характера течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2013. — 24 с.
3. Левашев Ю.Н., Гришко А.Н., Шеремет А.В. Эпидемиология туберкулеза // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — С. 7–22.
4. Предикторы неэффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, Т.П. Дударова, А.А. Болотов // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84, № 11. — С. 18–25.
5. Пьянзова Т.В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 6. — С. 216–217.
6. Григорьева Е.А. Инфильтративный туберкулез легких в современных условиях // Новые технологии во фтизиатрии: сб. трудов юбилейной науч.-практич. конф. с международ. участием. — Томск, 2006. — С. 119–120.
7. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ от 21.03.2003. № 109 / Минздрава РФ // КонсультантПлюс: справ.-правовая система. — URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 26.07.2014).



ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД

ЕКОКС

МАКОКС

ФОРКОКС

ЭТОМИД

ПРОТОМИД

КАПОЦИН

КОКСЕРИН

ТЕРИЗИДОН-МАК

МАК-ПАС

ОФЛОМАК

МАКЛЕВО

ТУБОСАН

на правах некоммерческой рекламы



www.atcl.ru

УДК 616.24+159.99

Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, Н.В. Сапожникова, М.А. Смирнова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Telephone counseling in smoking cessation the patients with tuberculosis

P.K. Yablonskii, O.A. Sukhovskaya, N.V. Sapozhnikova, M.A. Smirnova

Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

Резюме

В рекомендациях представлена информация о патогенезе и лечении табачной зависимости, являющейся одной из самых распространенных коморбидных патологий у больных туберкулезом. Подробно описана методика проведения телефонного консультирования, мотивации курящих пациентов к отказу от потребления табака, составления индивидуального плана отказа от табака. Даны рекомендации для лечения курящих людей с различной степенью никотиновой зависимости. Описан алгоритм включения телефонного консультирования в оказание медицинской помощи к отказу от потребления табака больных туберкулезом, содержащий совет врача по прекращению курения, телефонное консультирование больных туберкулезом и лечение табачной зависимости.

Рекомендации предназначены для врачей — фтизиатров и пульмонологов и могут быть использованы при лечении табачной зависимости у лиц, курящих сигареты, папиросы, сигары и любые другие табачные изделия, а также потребляющих бездымный табак.

Введение

Туберкулез (ТБ) и табакокурение (ТК) являются в настоящее время двумя ведущими причинами смертности в мире, при этом Российская Федерация входит

в число стран с наибольшим числом курильщиков и больных туберкулезом. Заболеваемость туберкулезом по России (по форме 8) составляет 63,0 на 100 тыс. населения, смертность — 11,3 на 100 тыс. населения (2013), при этом подавляющее большинство больных являются курильщиками.

По последним эпидемиологическим данным (исследование GAST, 2009) распространенность табакокурения в Российской Федерации составляет 39,1% взрослого населения, в том числе в 59% случаев показатели статуса курения были характерными для высокой степени никотиновой зависимости (НЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (2009), в Российской Федерации выявлена следующая взаимосвязь смертности с основными факторами риска (вклад в общую смертность): артериальная гипертензия — 35,5%, гиперхолестеринемия — 23,0%, табак — 17,1%, несбалансированное питание (недостаток фруктов и овощей) — 12,9%, избыточный вес — 12,5%, недостаток физической активности — 9%, загрязненность воздуха — 1,2%, препараты свинца — 1,2%, запрещенные вещества — 0,9%. Потребление табака является и третьим по значимости (после потребления алкоголя — 16,5% и артериальной гипертензии — 16,3%) фактором риска, влияющим на общие потери вследствие нетрудоспособности (вклад 13,4%).

В 2009 г. был опубликован доклад ВОЗ «Туберкулез и табак», в котором на основании опубликованных исследований показано, что более 20% заболеваемости

туберкулезом в мире может быть вызвано курением, при этом ТК является фактором риска развития ТБ независимо от употребления алкоголя и других социально-экономических факторов риска. Эксперты ВОЗ разработали единую концепцию по борьбе против табака и ТБ, в которую включены следующие положения:

- проводить борьбу против табака везде, но особенно там, где люди подвергаются риску инфицирования ТБ;
- координировать национальные программы по борьбе против ТБ и табака;
- 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.

Снижение потребления табака является устранимым фактором риска развития туберкулеза и повышает эффективность лечения этого заболевания. Показано, что риск развития ТБ среди курящих был выше в 2,28–2,74 раза в зависимости от степени НЗ [1]; у курящих больных ТБ смертность была в 1,8 раза выше, чем у некурящих [2].

В литературе имеются немногочисленные исследования эффективности краткого совета врача, самостоятельного отказа от курения и лечения табачной зависимости у больных ТБ. В одном из исследований, подтвержденном измерениями угарного газа в выдыхаемом воздухе и определением котинина, было продемонстрировано улучшение результатов лечения ТБ у экс-курильщиков. Этот факт авторы исследования связывают с обратимостью иммунологических нарушений, обусловленных ТК, в течение 6 недель после прекращения курения [3]. После проведенного лечения риск рецидива ТБ был значительно ниже у некурящих пациентов: относительный риск развития RR равен 1,33 у бывших курящих и 1,63 — у курящих [4].

В настоящее время разработаны эффективные методы лечения табачной зависимости, которые могут быть внедрены в клиническую практику врачей — фтизиатров и пульмонологов, в том числе телефонное консультирование, позволяющее получить квалифицированную помощь при отказе от курения всем курящим независимо от места нахождения или проживания, а также материального положения. Это особенно важно для больных туберкулезом, которые

в течение многих месяцев изолированы и не могут обращаться в профильные медицинские учреждения.

Патогенез табачной зависимости

Табакокурение — это вдыхание дыма тлеющих высушенных или обработанных листьев табака, наиболее часто — в виде курения сигарет, сигар, сигарилл или трубок. В последние годы получило распространение и курение табака через водяные трубки — кальяны.

В табакокурении можно выделить две составляющие — хроническую табачную интоксикацию и табачную зависимость.

Хроническая интоксикация обусловлена поступлением в организм около 7000 различных веществ, свыше 40 из которых обладают доказанным канцерогенным эффектом. Табачный дым состоит из частичек и газов. Частички — это смола (которая в свою очередь состоит из многих веществ), никотин и бензопирен. Газовая фаза состоит из углерода, аммония, цианистого водорода, формальдегида и акролеина и др. Когда дым попадает в рот в виде концентрированного аэрозоля, он приносит в 1 см³ миллионы частичек. По мере охлаждения он конденсируется и образует смолу, которая оседает в дыхательных путях и легких. Основные токсичные компоненты табачного дыма (окись углерода, ацетальдегид, ацетон, цианистый водород, аммиак, бензол, фенол, формальдегид, N-нитрозопирролидин, N-нитрозодиметиламин, N-нитрозометиламин, винилхлорид, бензапирен, 2-толуидин, полоний-210 и др.) действуют на разные органы и ткани, клетки иммунной системы, тем самым становясь причиной различных заболеваний: ишемической болезни сердца (RR у курящих возрастает в 1,6–2,0 раза), инсульта (RR=3,5–3,7), инфаркта миокарда (RR=1,6–2,1), облитерирующих заболеваний периферических сосудов (RR=5,6–8,35), хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (RR=12,7–17,6), бронхиальной астмы (RR=1,3–4,8), язвы желудка (RR=1,2–4,6), туберкулеза легких (RR=1,2–2,8) и др.

При ТК, в первую очередь, страдают клетки дыхательной системы: токсичные компоненты табачного дыма вызывают изменения слизисто-ресничного эпителия бронхиального дерева, функции лимфоцитов в легких, угнетение цитотоксической активности естественных клеток-киллеров, способствуют поддержанию воспалительного процесса. Изменяется и функциональная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. При контакте альвеолярных макрофагов и микобактерий ТБ внутриклеточный рост микобактерий ТБ был выше ($p < 0,01$) у курящих доноров по сравнению с некурящими или бросившими курить. Кроме того, альвеолярные макрофаги курящих пациентов не

могли увеличить продукцию TNF- α , IFN- γ и IL-1 β после заражения по сравнению с клетками некурящих лиц, что может влиять на большую восприимчивость к инфекции и развитие заболевания при ТК [5].

В результате постоянной интоксикации компонентами табачного дыма двигательная активность ресничек бронхиального дерева замедляется или прекращается, снижая способность к элиминации (в том числе микобактерий туберкулеза), усиливается колонизация бактериальной флоры, а развивающийся оксидативный стресс и дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы в результате длительного курения, приводящий к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), дополнительно снижает защитные свойства бронхиального дерева [6].

Компоненты табачного дыма оказывают влияние и на *Mycobacterium tuberculosis*: показано увеличение жизнеспособности, формирование лекарственной устойчивости (ЛУ) у большинства экспериментальных субкультур *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе, у 14,3% — множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Эти экспериментальные данные подтверждаются и клиническими наблюдениями: МЛУ среди злостных курильщиков (>25 пачко-лет) встречается в 3 раза чаще, чем среди курящих менее 25 пачко-лет и в 1,5 раза чаще, чем среди некурящих [7].

ТК приводит и к снижению эффективности лечения ТБ, увеличивая сроки лечения [7] и число рецидивов ТБ [4, 8, 9].

За последние 50 лет опубликовано более 75 тыс. работ о влиянии табачного дыма на здоровье, и проведенные многолетние когортные исследования доказали увеличение заболеваемости и смертности среди курящих лиц по сравнению с некурящими. Одним из самых убедительных исследований было наблюдение за 34 тыс. английских врачей в течение 50 лет [10]. У курящих врачей значительно чаще встречались заболевания сердца, сосудов, рак легкого и трахеи, ХОБЛ, а продолжительность жизни у них в среднем была на 10 лет меньше, чем у некурящих. К моменту публикации результатов исследования (через 50 лет) из 34439 докторов были живы 5766 некурящих и 134 курящих врача.

Поскольку токсичные вещества проникают в организм в микродозах, последствия табачной интоксикации проявляются через длительное время, организм адаптируется к изменениям и не сразу их замечает. Так, исследование людей, курящих более 10 лет и считающих себя здоровыми, показало, что большинство из них кашляли по утрам (61%), а в 24% случаев они имели выраженные нарушения бронхиальной проходимости [11]. Сроки и выраженность клинических проявлений хронической интоксикации зависят от длительности и интенсивности ТК и особенностей ор-

ганизма курящего человека, предрасположенности к развитию заболеваний.

Табачная зависимость — это патологическое влечение к потреблению табака, несмотря на знание вреда, который он наносит здоровью, на затраты времени на ТК и необходимость прерывать любую другую деятельность ради ТК. С увеличением продолжительности ТК, как правило, происходит и рост потребления табачных изделий, и при прекращении курения возникает синдром отмены.

В табачной зависимости можно выделить три компонента: физический, психологический и социальный.

Физическая зависимость связана с влиянием никотина на ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) дофаминовых нейронов, расположенных в вентральной покрышечной области среднего мозга. Этот эффект никотина непродолжителен, и дальнейшее высвобождение дофамина во многом опосредуется влиянием никотина на глутамат- и ГАМК-эргическую синаптическую трансмиссию в прилежащем ядре. Указанные анатомические области мозга относятся к так называемой системе вознаграждения, в регулярной стимуляции которой и нуждается курильщик, ощущая ее как наслаждение, повышение работоспособности, снижение тревоги, уменьшение голода вследствие увеличения освобождения катехоламинов, вазопрессина, норадреналина, ацетилхолина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, бета-эндорфина. Описанные механизмы схожи с эффектами амфетаминов и кокаина и считаются характерной чертой развития зависимости. При снижении уровня никотина рецепторы высвобождаются, находясь в возбужденном состоянии, что вызывает желание курить, а также раздражительность, агрессивность, беспокойство, снижение концентрации внимания, нарушения сна и т. д. (синдром отмены).

Помимо физической зависимости, курящий человек курит в определенных ситуациях, когда формируется стереотип курительного поведения на основе условно-рефлекторной связи. Как в случае формирования любого условного рефлекса, ТК связывается с определенными обстоятельствами, предметами, поведением (психологический, или поведенческий, компонент табачной зависимости). Так, например, человек закуривает при волнениях, стрессе (наиболее частая причина курения) или для того чтобы сосредоточиться, повысить работоспособность (стимулирующий эффект курения); при вождении автомобиля или при ожидании транспорта; после обеда; «автоматически» появляется желание курить при виде пепельницы или курящего человека. В случае отказа от курения неудовлетворенность потребности закурить в привычной ситуации вызывает чувство дискомфорта и может привести к развитию невротоподобной реакции.

Кроме того, курящее окружение оказывает поддержку курящему и влияет на его курительное поведение, а реклама и показ курения в средствах массовой информации усиливают побуждение к курению (социальный компонент табачной зависимости). Принятый в Российской Федерации Федеральный закон от 23 февраля 2013 г. N 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», запрещающий курение на рабочих местах, на территориях и в помещениях, предназначенных для оказания образовательных услуг, услуг учреждениями культуры и учреждениями органов по делам молодежи, услуг в области физической культуры и спорта, для оказания медицинских, реабилитационных и санаторно-курортных услуг; в поездах дальнего следования, при оказании услуг по перевозкам пассажиров на воздушных судах, на всех видах общественного транспорта; в местах на открытом воздухе на расстоянии менее чем 15 м от входов в помещения железнодорожных вокзалов, автовокзалов, аэропортов, морских портов, речных портов, станций метрополитена, а также на станциях метрополитена, в помещениях железнодорожных вокзалов, автовокзалов, аэропортов, морских портов, речных портов, предназначенных для оказания услуг по перевозкам пассажиров; а также в помещениях, предназначенных для предоставления жилищных услуг, гостиничных услуг, услуг по временному размещению и (или) обеспечению временного проживания; в помещениях, предназначенных для предоставления бытовых услуг, услуг торговли, общественного питания, помещениях рынков, в нестационарных торговых объектах; в помещениях социальных служб, органов государственной власти, местного самоуправления; в лифтах и помещениях общего пользования многоквартирных домов; на детских площадках и в границах территорий, занятых пляжами; на пассажирских платформах, используемых исключительно для посадки в поезда, высадки из поездов пассажиров при их перевозках в пригородном сообщении; на автозаправочных станциях — в значительной степени направлен на снижение социального компонента табачной зависимости.

У большинства курящих людей присутствуют все три компонента зависимости (разной степени выраженности), поэтому помощь в отказе от ТК должна проводиться с учетом этих составляющих табачной зависимости.

Цель оказания помощи — снизить выраженность синдрома отмены и обучить методам предотвращения рецидива табакокурения.

Синдром отмены или табачная абстиненция, возникает уже через 1–2 часа после курения и усиливается к 3-му дню отказа от курения. Чем выше у человека

степень никотиновой зависимости, тем, как правило, сильнее проявляются симптомы синдрома отмены. В основе синдрома отмены лежат снижение уровня дофамина и возбуждение ацетилхолиновых рецепторов мозга при отказе от никотина. Наиболее часто экс-курящие испытывают сильное желание курить, у них могут возникать раздражительность, агрессивность, трудность концентрации внимания, ухудшение настроения, тревожность, депрессия, головная боль, нарушение сна или, напротив, сонливость, повышенный аппетит, снижение артериального давления. При наличии хронических заболеваний могут отмечаться обострения некоторых из них, в частности, обострение хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (наиболее часто встречающиеся заболевания у длительно курящих людей), вызванные сгущением мокроты и снижением ее элиминации.

Выраженность большинства симптомов синдрома отмены уменьшается через 14–30 дней, однако желание курить может появляться в определенных ситуациях (психологический компонент зависимости) в течение нескольких месяцев и даже лет.

Кроме того, после отказа от курения происходит детоксикация организма, увеличивается поступление в кровь кислорода, и на 3–7-й день может появиться головокружение и даже некоторая эйфория.

По нашим данным, больные ТБ в 85% случаев предпринимали неоднократные (более 3 раз) попытки отказаться от курения, им удавалось оставаться некурящими от 1 дня до нескольких месяцев, при этом сильная и средняя степень выраженности синдрома отмены отмечались у 64% больных, т. е. это категория пациентов, которые нуждаются в помощи в отказе от курения.

Основные принципы рекомендаций по оказанию помощи при отказе от табакокурения

1. Табачная зависимость является хроническим заболеванием, которое часто требует повторного вмешательства и неоднократных попыток отказа от курения.
2. Необходимо спрашивать пациента, курит ли он, и документировать статус курения.
3. Врачи должны поощрять каждого пациента к прекращению курения, предоставляя информацию о методах лечения и учреждениях, оказывающих помощь в отказе от курения.
4. Индивидуальное телефонное консультирование является эффективным методом помощи в отказе от курения, включающим информирование, консультации (тренировка навыков, умений) и со-

циальную поддержку. Врачи должны обеспечить доступ пациентов к «горячей линии» помощи в отказе от потребления табака.

5. Существуют эффективные лекарства для лечения табачной зависимости, и врачи должны поощрять их использование пациентами, которые пытаются бросить курить.
6. В случае выраженного синдрома отмены и невозможности использования лекарственных препаратов пациенту должна быть предложена программа по снижению числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от курения и предоставлен доступ к «горячей линии» помощи в отказе от потребления табака.
7. Если курильщик не хочет бросать курить, врачи должны использовать мотивационное консультирование для стимулирования отказа от курения.

Статус курения

Для эффективного оказания помощи в отказе от ТК необходимо выявить курительный статус. Его мо-

гут определить при анкетировании врач, медицинский персонал или специалисты Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (в этом случае больному должен быть предоставлен номер телефона «горячей линии» — 8 800 200 0 200).

Статус курения может быть определен по следующим вопросам:

1. Курение в настоящий момент (да, курит ежедневно; да, курит эпизодически; бросил курить; нет, не курит).
2. Степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрома, табл. 1).

Степень никотиновой зависимости определяется по сумме баллов:

0–2 — очень слабая зависимость;

3–4 — слабая зависимость;

5 — средняя зависимость;

6–7 — высокая зависимость;

8–10 — очень высокая зависимость.

Мотивация к отказу от курения определяется по тесту, представленному в табл. 2.

Таблица 1

Тест для определения степени никотиновой зависимости

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Как скоро после того, как проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5мин В течение 6–30 мин От 30 до 60 мин Более чем через 60 мин	3 2 1 0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да Нет	1 0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая утром Все остальные	1 0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше 11–12 21–30 31 и более	0 1 2 3
5. Вы курите чаще в первые часы утром, после того как проснетесь, чем в течение последующего дня?	Да Нет	1 0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да Нет	1 0

Таблица 2

Оценка мотивации к отказу от курения

<p>Бросили бы Вы курить, если бы это было легко?</p> <p>Определенно нет — 0 Вероятнее всего, нет — 1 Возможно, да — 2 Вероятнее всего, да — 3 Определенно да — 4</p>	<p>Как сильно Вы хотите бросить курить?</p> <p>Не хочу вообще — 0 Слабое желание — 1 В средней степени — 2 Сильное желание — 3 Однозначно хочу бросить курить — 4</p>
---	--

Сумма баллов больше 6 означает, что пациент имеет высокую мотивацию к отказу от курения, и он готов назначить день отказа от курения; от 4 до 6 баллов — слабую мотивацию; ниже 3 баллов — отсутствие мотивации.

Виды помощи в отказе от потребления табака

Эффективными считаются те воздействия и лечение табачной зависимости, после которых курящих человек не потребляет табак в течение не менее чем 6 мес.

Большинство курящих людей (60%) хотят отказаться от курения, однако сделать это удается только в 11,2% случаев [12]. Именно поэтому большинству курящих людей необходима помощь при отказе от курения.

Результаты исследований эффективности различных видов помощи в отказе от потребления табака показали, что наилучшие результаты дает сочетание поведенческих методик и лекарственной терапии.

Короткий совет врача

Результаты мета анализа показывают, что короткий совет врача (при оценке через 6–12 мес.) увеличивает шансы на отказ от курения по сравнению с самостоятельным отказом в 1,66 раз (CI 1,42–1,94). Двое из пяти курильщиков полагают, что они бросили бы курить, если бы им это порекомендовал врач [13].

Короткий совет врача занимает 3–10 мин. Он включает рекомендацию по прекращению курения и связь состояния больного с ТК. Например: «Лечение будет эффективнее, если вы бросите курить», «Компоненты табачного дыма препятствуют заживлению полостей распада в легочной ткани, поэтому важно отказаться от курения сейчас», «Отказ от ТК играет немаловажную роль в купировании обострения хронического гастрита, язвенной болезни, уменьшает риск повторных обострений», «Отказ от ТК уменьшит риск возникновения полинейропатий (неврологических осложнений) на фоне приема противотуберкулезных препаратов (изониазид, циклосерин и др.)».

Если пациент получает лечение ТБ амбулаторно, то ему можно рекомендовать обратиться в центры здоровья, поликлинические кабинеты ЛПУ региона для получения помощи в отказе от ТК. В случае неэффективности терапии табачной зависимости, при наличии психических заболеваний/расстройств, других видов зависимости больному туберкулезом рекомендуется консультация врача-психиатра или психиатра-нарколога.

Если пациент не готов бросить курить, короткий совет врача включает краткую рекомендацию с акцентами на последствия курения для его здоровья

и преимущества отказа от курения: «Табачный дым способствует развитию легочной гипертензии, что провоцирует легочное кровотечение у больных с полостями распада в легких, поэтому для вас очень важно не курить», «ТК способствует прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких, нарушая (замедляя) предоперационную подготовку, советую вам отказаться от курения сейчас», выяснение причины, по которой больной не хочет бросать курить (чаще всего это опасения неудачи по опыту прошлых попыток или боязнь стресса, который служит основной причиной курения). В заключение целесообразно дать пациенту адрес сайта по здоровому образу жизни Минздрава РФ — www.takzdorovo.ru и сайта Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака — <http://www.spbniiif.ru/antitabak.html>, посоветовав внимательно изучить и последствия ТК на здоровье, и методы помощи в отказе от курения.

Наш опыт консультирования больных туберкулезом показал, что 85% курящих больных предпринимали неоднократные попытки отказаться от курения, а среднюю и высокую мотивации к отказу от курения имели 74% больных, госпитализированных по поводу туберкулеза легких. В связи с этим целесообразно не «запугивать» пациента последствиями ТК, а объяснить роль отказа от ТК в повышении эффективности лечения ТБ, помочь преодолеть страх неудачи, предложить помощь с учетом индивидуальных особенностей больного. Можно выразить свою обеспокоенность, приведя данные статистики по снижению эффективности лечения у курящих пациентов: «Меня беспокоит возможность рецидива заболевания, ведь по статистике у курящих больных он встречается в 2–5 раз чаще, чем у некурящих. Предлагаю вам еще раз подумать об отказе от ТК. Вам не стоит опасаться проблем, ведь у вас будет поддержка специалистов и наблюдение врача здесь, в больнице». В заключение необходимо выразить поддержку и сказать о том, что имеются эффективные методы помощи при отказе от ТК.

Индивидуальное консультирование

Консультирование по отказу от курения занимает 10–20 мин и осуществляется медицинским персоналом, обученным проведению когнитивно-поведенческой терапии и оказанию помощи в отказе от ТК.

Существуют две тактики мотивирования: ориентированная на получение выгоды («экономите деньги», «стабилизируется давление», «быстрее выздоровеете») и предупреждающая о потерях («ваше здоровье ухудшится», «повышается риск рецидива»). Директивная тактика с угрозой может дать положительный результат, особенно в стационарных условиях, однако исполь-

зывать ее следует только в случае, если врач уверен в достижении отказа от курения, иначе у больного появится не только чувство раздражения и сопротивления (оно неизбежно при директивном стиле консультирования по изменению поведения), но и страха и тревоги за результаты лечения ТБ, а тревожное и депрессивное состояние замедляет выздоровление.

Хорошим мотивирующим действием обладает измерение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе. Угарный газ обладает большим сродством к гемоглобину, чем кислород, поэтому при ТК он соединяется с гемоглобином, снижая доставку кислорода к тканям и клеткам организма. В норме содержание СО составляет менее 6 ppm (обычно 1–2 ppm), а уровень карбоксигемоглобина (СОHb%) равен нулю. При уровне СОHb% более 6% происходит нарушению физиологических функций организма. Уровень монооксида углерода позволяет объективно оценить интенсивность ТК и наглядно продемонстрировать курящему человеку увеличение угарного газа в его легких даже через 40–120 мин после курения.

Беседа должна строиться по стратегии 5R: relevance (значение), risk (риски), rewards (преимущества), roadblocks (препятствия), repetition (повторение).

1. Проинформируйте пациента с ТБ о том, что его лечение будет более эффективным, если он бросит курить.
2. Подчеркните все риски, связанные с продолжением курения, включая риск рецидивов ТБ.
3. Просветите пациента с ТБ в отношении многих других преимуществ прекращения курения (снижение рисков развития бронхолегочных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, экономическая выгода, пример для детей, улучшение экологии жилья и др.).
4. Попросите пациента определить все, что ему мешает бросить курить.
5. Продолжайте поддерживать пациента в стремлении бросить курить.

При проведении беседы информация должна предоставляться в нейтральной форме, без осуждения, с предложением помощи. Основным методом индивидуального консультирования является мотивационное интервью. В заключение больному следует предоставить информацию о том, где и как он может получить помощь при отказе от ТК, ему необходимо рекомендовать обращение в Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака по телефону 8 800 200 0 200.

Телефонное консультирование

Телефонное консультирование проводится квалифицированными специалистами Консультативного

телефонного центра помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ Минздрава России (8 800 200 0 200) независимо от места проживания и нахождения больного, материального положения, как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

История возникновения телефонного консультирования

После присоединения Российской Федерации к Рамочной конвенции по борьбе против табака (Федеральный закон от 24 апреля 2008 г. № 51-ФЗ «О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака») 23 сентября 2010 г. распоряжением Правительства Российской Федерации была утверждена «Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 гг.». К числу мер организации медицинской помощи населению, направленных на отказ от потребления табака и лечение табачной зависимости, относится и создание бесплатной доступной консультативной телефонной линии по оказанию помощи в отказе от ТК, которая и была организована в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии 1 апреля 2011 г. на основании Приказа Минздравсоцразвития России № 261 от 01.04.2011 (приказ «Об организации Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака»). Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака (КТЦ) начал свою работу 17 ноября 2011 г.

Подобные национальные телефонные линии помощи в отказе от курения организованы во всех развитых и в ряде развивающихся стран (более чем в 50 странах). Телефонные сервисы отказа от употребления табака, или Quitlines, стали центральными компонентами многих комплексных программ по борьбе против табака. Quitline Виктория, созданная в 1985 г. в австралийском штате и Quitline Великобритания, появившаяся в 1988 г., были первыми телефонными линиями, посвященными исключительно помощи курильщикам бросить курить. В 1992 г. в Калифорнии была создана первая, финансируемая государством телефонная линия помощи в отказе от табака в США. Теперь Quitlines доступны в большей части Северной Америки, Европы, Австралии и во многих других местах по всему миру.

Ключевыми факторами всемирного принятия Quitlines были веские доказательства их эффективности, полученные в клинических испытаниях на больших выборках, и сильная поддержка от органов здравоохранения. По мнению экспертов ВОЗ, этот вид помощи является, во-первых, обязательным для стран, желающих снизить распространенность табакокурения среди населения, а во-вторых, самым эф-

фективным из методов помощи в отказе от курения по критерию «стоимость–эффективность» [14].

Целью создания консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака в Российской Федерации было оказание информационной и квалифицированной помощи населению при отказе от табакокурения посредством телефонных консультаций [15].

Задачи КТЦ:

1. Повышение информированности курильщиков о пагубном воздействии табачного дыма на организм, методах помощи при отказе от табакокурения.
2. Повышение мотивации к отказу от употребления табачных изделий.
3. Изменение психологических установок в отношении табакокурения и обучение адаптивным формам поведения.
4. Поддержка при отказе от табакокурения, обучение навыкам самопомощи при появлении симптомов отмены.
5. Разработка индивидуальных мер профилактики рецидивов табакокурения.

В КТЦ работают врачи и психологи, прошедшие обучение по программам оказания помощи в отказе от ТК. Консультанты помогают подготовиться ко дню отказа от курения, найти замену ритуалам курения, обучают техникам расслабления, снятия стресса. Врачи информируют курильщиков по телефону о наиболее эффективных способах отказа от ТК, дают советы пациентам с различными заболеваниями о том, как лучше подготовиться к отказу от ТК с учетом имеющихся проблем со здоровьем, отвечают на вопросы о лекарственной терапии табачной зависимости.

Принципы работы КТЦ

Курящий больной может позвонить по телефону 8-800-200-0-200 (звонок для жителей России бесплатный). Оператор «горячей линии» «Здоровая Россия» Минздрава РФ выясняет причину звонка и, если абонента интересуют вопросы отказа от ТК, переключает звонок на специалиста КТЦ.

При консультировании больного опрашивают по анкетам для определения степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), мотивации к отказу от курения. В базе данных фиксируют число выкуриваемых сигарет, стаж курения, социальные факторы, предыдущий опыт отказа от курения. Для оценки эффективности проведенных консультаций и предотвращения рецидивов ТК больному звонят через 3 и 6 месяцев после первой консультации.

Осуществляется как реактивное (ответ консультанта КТЦ на звонок), так и проактивное консультирование (сессия консультаций по договоренности о времени звонка: консультации для подготовки ко дню

отказа от курения, в день отказа, на 3, 7, 14, 30-й дни после дня отказа от курения).

Мотивационное интервью

Основным методом телефонного консультирования и проведения индивидуального консультирования является мотивационное интервью. Мотивационное интервью — это техника консультирования, беседа, мотивирующая пациента к необходимым изменениям. Она была разработана как краткосрочный, основанный на принятии пациента и избегающий споров и убеждений способ помощи кому-либо в изменении своего поведения.

Для того чтобы помочь пациенту отказаться от курения, используются следующие принципы:

- эмпатия и сопереживание;
- выявление противоречий и работа с ними;
- избегание споров, убеждений и попыток доказать что-либо;
- поддержка, развитие самостоятельности пациента в принятии и реализации решений, направленных на изменение поведения.

Эмпатия и сопереживание пациенту выражается в умении принимать другого человека без осуждения или критики, а также в принятии больного таким, какой он есть. Важно создать у пациента ощущение безопасности, понимания и поддержки. Метод мотивационного интервью не предполагает критику курящего пациента («Как вам не стыдно»), угроз в его адрес («Не бросите курить — не буду лечить»), а также резкого несогласия с мнением («Не понимаю, что сложного бросить курить», «Вы абсолютно не правы»). Консультант не должен соглашаться со всем, что говорит пациент, но при этом уважительное выслушивание пациента является основным для понимания его взглядов и перспектив изменений его зависимого поведения («Я понимаю ваши опасения, поэтому важно, чтобы вы подготовились к отказу от курения»; «Ничего страшного, что вы сорвались, действительно, это трудно, но ведь 2 дня вы все-таки не курили»).

Выявление противоречий и работа с ними. Изменение поведения успешно тогда, когда человек осознает его необходимость (т. е. когда он понимает, что курение препятствует достижению более важных целей в его жизни). Поэтому в ходе мотивационного интервью консультант выявляет основную цель отказа от курения (сохранение здоровья, более быстрое выздоровление, экономия денег, чтобы показать пример детям, в связи с беременностью и т. п.), его опасения («Если снова будет стресс, я закурю», «Лекарства мне не помогают» и т. п.), причины курения («Я курю, чтобы успокоиться, расслабиться», «Без курения я не могу сосредоточиться», «Когда я бросаю курить, то полнею»). Задача консультанта — выявить противоречия

в ходе беседы и четко сформулировать расхождение между желаемым и действительным для того, чтобы усилить стремление пациента отказаться от курения («Вы говорите, что курение помогает вам успокоиться, но ведь через 40–60 минут после выкуренной сигареты вы начинаете беспокоиться уже не из-за стресса, а из-за нехватки никотина. И сами создаете себе дополнительный стресс, разве не так?»).

Избегание споров, убеждений и попыток доказать что-либо. Прямое противостояние убеждениям и ценностям пациента приводит лишь к усилению его сопротивления, пациент начинает защищать свои убеждения. Поэтому важно не навязывать собственное мнение, основываясь на том, что пациент сам принимает решение об изменении своего образа жизни и отказе от курения («Если бы отказаться от курения было бы легко, вы бы сделали это прямо сейчас?» «Действительно, экология крупного города, как правило, не очень хорошая. Но зачем усугублять нагрузку на организм, добавляя токсические компоненты табачного дыма? Если вас интересует вопрос о влиянии табака на здоровье, дополнительную информацию вы можете найти на сайте «Здоровая Россия», «Ваше убеждение о вреде и неэффективности лекарственных средств основано на собственном опыте? А как вы принимали этот препарат?»).

Поддержка самооценки. Необходимо укрепить веру больного в успех, выявить сильные его стороны, способствующие изменению, и подчеркнуть успехи. Особенно это необходимо для больных ТБ, находящихся в длительной социальной изоляции, лишенных полноценной поддержки близких людей. Кроме того, следует подчеркнуть, что табачная зависимость является хроническим заболеванием, поэтому бывают и рецидивы ТК, и многим курящим людям требуется не одна попытка отказа от ТК. Но каждая такая попытка служит организму тренировкой для перехода к некурящему образу жизни.

В заключение консультирования необходимо подвести итоги («Вы хотели бросить курить и много раз пытались это сделать, но опасаетесь, что у вас не получится, и вы закурите при волнении, правильно я вас понял?») и разработать последовательные действия для достижения успеха.

Модель позитивных изменений

Одна из основных задач консультантов КТЦ — помочь больному изменить поведение, ассоциированное с курением. Ключ к успеху — использование различных методов помощи/самопомощи в определенное время. В 1982 г. Джеймс Прохазка и Карло ди Клементе [16] опубликовали модель изменений, согласно которой при изменении поведения человек проходит несколько стадий — от сопротивления

каким-либо изменениям до принятия нового поведения. То есть вначале человек игнорирует проблему (он курит, и его это устраивает), затем раздумывает над ее решением («В принципе, неплохо бы бросить курить...»), затем составляет план действий («С понедельника брошу курить»). После этого, собрав все силы, приступает к отказу от курения. Кто-то успешно отказывается и закрепляет успех. У кого-то не получается, и он вновь начинает курить. Зная об этих этапах и техниках, наиболее действенных на каждом из них, можно управлять циклом изменений у пациента и добиться успеха быстрее. Это также позволит консультанту избежать разочарования в работе («Я столько времени потратил на объяснение, так с ним/ней занимался, а он/она все равно курит»; «Они все неблагоприятные, я устал/а от этой работы»).

Этапы изменения:

- сопротивление изменениям;
- размышление;
- подготовка;
- действие;
- сохранение изменений;
- завершение.

Сопротивление. В книге Дж. Прохазки [16] приводится высказывание Г. Честертона, которое в полной мере относится к этапу «Сопротивление»: «Дело не в том, что они не видят решение. Они просто не видят проблемы». На этой стадии курящий не хочет бросать курить. Как правило, это молодые курильщики, не имеющие проблем со здоровьем и выкуривающие до 10 сигарет в день. Вторая категория — пожилые люди, имеющие серьезные проблемы со здоровьем, сильную никотиновую зависимость, низкий доход и отсутствие каких-либо увлечений, регулярных социальных контактов. Для них курение — чуть ли не единственный способ получения удовлетворения, они считают, что продолжительность их жизни определяется судьбой и отказ от курения невозможен.

Они не располагают достоверной информацией, но и не хотят ее получить, избегая разговоров о курении. Находясь на этом этапе, они чувствуют себя в безопасности, не боясь потерпеть неудачу.

Для перехода на следующий этап необходимо, чтобы курение не являлось социально одобряемым действием и информация о пагубном воздействии табачного дыма была доступна, «на виду» (и в этом сейчас большую помощь оказывают меры, предпринимаемые государством, в частности, принятие Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», антитабачная пропаганда). Задача на этом этапе — заставить человека задуматься о курении, предоставить ему информацию о воздействии табачного дыма на организм и об эф-

фективных методах отказа от курения (лучше в виде информационных листов с номером телефона «горячей линии» помощи в отказе от ТК, по которому можно задать интересующие курильщика вопросы, с адресами сайта КТЦ <http://www.spbniiif.ru/antitabak.html>, сайта по здоровому образу жизни Минздрава РФ www.takzdorovo.ru).

Размышление. Курящий человек признает, что курение вредит здоровью, и обдумывает, как отказаться от курения. Страх неудачи заставляет его искать информацию о проблеме (как оправдывающую курение, так и касающуюся способов отказа). Курящие, находящиеся на этом этапе, уже хотят отказаться от курения, но еще беспокоятся по поводу возможной неудачи, изменения привычного образа жизни. Этот этап для части курящих пациентов может длиться годами, поскольку они хотят досконально изучить проблему. Некоторые ждут создания чудодейственного средства, «волшебной таблетки», другие — доказательств, что конкретный метод точно им поможет. Если на этом этапе заставить человека отказаться от курения («Если не бросите курить — выпишем из больницы, не буду вас лечить»), то это неизбежно приведет к неудаче, что позволит ему только укрепиться во мнении, что «это невозможно». Это не означает, что врач не должен рекомендовать отказываться от курения или предоставлять в медицинском учреждении возможность курить (это запрещено Федеральным законом «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»). Необходим короткий совет врача, информация о влиянии табачного дыма на здоровье, номере телефона «горячей линии» по отказу от курения, об эффективных методах помощи в отказе от курения.

Считается [16], что на этом этапе важен толчок, эмоциональное пробуждение, поэтому большое значение имеют видеоролики о вреде курения и пользе отказа. ВОЗ разработала много плакатов с изображением пораженных табачным дымом органов, но их использование должно быть умеренным и сочетаться с позитивной информацией о положительных аспектах прекращения курения, чтобы страх, который они вызывают, не заставил человека прекратить всякие размышления на эту тему, возвратившись на стадию «Соппротивление». Поэтому подобные плакаты и информация об угрожающих последствиях ТК целесообразны на улицах, в фойе поликлиник и больниц, в СМИ, но не в кабинете врача, долг которого — помочь пациенту, а не напугать его. Попросите курящего пациента записать, в каких ситуациях он курит, сколько сигарет выкуривает. Это поможет ему осознать причину, по которой он закуривает, например, он курит не потому, что ему это нравится, а потому, что привык расслабляться или делать перерыв в работе с помощью

сигареты. Тогда его размышления будут направлены и на то, как можно заменить привычку расслабляться с помощью сигареты на другие способы снятия стресса и волнения, и запись причин закуривания (особенно, перед тем, как закурить) поможет преодолеть неосознанное, рефлекторное курение.

Для повышения мотивации к отказу от ТК целесообразно рекомендовать курящему пациенту определить и плюсы такого отказа, и минусы, т. е. чего он лишится, перестав курить, поскольку любое изменение поведения несет в себе и потери. Например, он не сможет выходить с друзьями на перекур. Важно определить свою цель (улучшить или сохранить здоровье) и понять, чем он готов пожертвовать во имя этой цели.

На этом этапе целесообразно предоставить курящему пациенту информацию (лучше в распечатанном виде) и о проблемах, связанных с отказом от ТК (лишний вес, волнение и стресс), и о способах их решения или дать адреса сайтов, где он найдет ответы на эти вопросы. Необходимо выяснить, есть ли у него психические заболевания или другие виды зависимости, поскольку в этих случаях отказ от курения должен проходить под контролем врача — психиатра или нарколога.

Подготовка. Принятие решение об отказе — основная характеристика этого этапа (с нового года, с понедельника), но курящий пациент еще не полностью справился с нерешительностью. На этом этапе большинство курящих готовы пойти на снижение числа выкуриваемых в день сигарет (в этом случае врачу необходимо направить пациента на консультирование по телефону 8 800 200 0 200). Задача консультанта на этом этапе — укрепить мотивацию к отказу от курения (предоставить информацию о негативных последствиях курения вообще и позитивных моментах отказа от курения для конкретного человека), помочь составить план действий.

Целесообразно рекомендовать пациенту «осознанное курение», т. е. курение, не сопровождающееся какой-либо деятельностью. Если захотелось покурить, следует перестать работать, остановиться и выйти из машины, встать на улице. При этом во время курения мысли должны быть сосредоточены на факте курения и/или на подсчете затяжек сигареты. Эти действия направлены на то, чтобы разорвать рефлекторную связь курения и расслабления, отдыха. Помогает запись положительных аспектов отказа от курения, поиск поддержки (договориться об отказе от курения с другими большими, членами семьи).

Если сложно назвать дату отказа от курения из-за страха перед изменениями, то целесообразно предложить снижение числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от ТК.

Действие. На этом этапе курящий отказывается от своей привычки, и ему необходима поддержка независимо от того, сколько времени он уже воздерживается от курения. Поддержку можно получить от членов семьи, окружающих. Ее оказывают и специалисты КТЦ, обеспечивающие работу федеральной «горячей линии» помощи в отказе от ТК.

Некоторым курящим помогает принятие обязательств: человек объявляет сослуживцам, членам семьи, что с такого-то числа он полностью отказался от курения, и для него это будет дополнительным стимулом к действию. У других, напротив, сознание того, что они теперь навсегда будут лишены какой-то возможности, только усиливает желание. В этих случаях не стоит зарекаться на всю жизнь, можно сказать себе: «Я не буду курить до вечера, а вечером подумаю». Вечером взять обязательства не курить до утра и т. д.

На этапе «Действие» необходимо объяснить о необходимости избегания провоцирующих факторов, особенно, курящей компании, приема алкоголя и тех ситуаций, при которых появляется острое желание курить. Главная задача консультанта и лечащего врача — одобрение, поощрение, подчеркивание положительных аспектов отказа для этого человека («Теперь, я уверен, лечение пойдет успешнее», «Мне кажется, вы стали меньше кашлять»).

Сохранение изменений. Это один из самых сложных этапов. После первых трех наиболее тяжелых по выраженности абстинентного синдрома дней никотин и многие токсичные вещества выведены из организма, гемоглобин не связывается с угарным газом и наступает даже некоторая эйфория как за счет увеличения поступления кислорода в кровь, так и от осознания того, что отказ состоялся. Появляется чувство удовлетворения и ожидания, что в дальнейшем все будет отлично. Однако зависимость так быстро не проходит, периодически возникают сильное желание курить, раздражительность (особенно, в первые 2 недели), и кто-то, устав бороться, вновь закуривает. А кто-то, убедившись, что все проходит гладко, решает проверить одной единственной сигаретой, насколько он уже стал некурящим.

Поэтому в моменты сильного стресса или больших соблазнов посоветуйте пациенту набрать номер «горячей линии» для поддержки, объяснив, что это не признак слабости, а решение, направленное на сохранение здоровья.

В случае рецидива необходимо подчеркнуть успех отказа от ТК и проанализировать причину срыва, чтобы в будущем быть готовым найти замену в этих провоцирующих ситуациях.

Завершение. На этом этапе курение уже перестает быть вредной привычкой, человек прошел весь цикл изменений и стал некурящим.

На самом деле модель изменений не линейна, а каждый следующий ее виток проходит по спирали, т. е. даже после рецидива ТК человек находится на более высоком уровне этапов «Размышления», «Действие», чем был при первой попытке, и с каждой попыткой отказа от курения он обучается быть некурящим.

Необходимо помнить, что редко, когда у человека имеется только одна вредная привычка, поэтому при отказе от курения приходится решать не одну задачу. Например, курящий человек при стрессе начинает больше есть, злоупотреблять сладким; он больше курит, когда волнуется. В связи с этим при отказе от ТК наряду с методами, позволяющими преодолеть желание курить, консультанты обучают и приемам совладания с волнением, принципам правильного питания, способам физической активности, и предоставление этой информации значительно снижает риск рецидивов курения.

Лекарственные препараты для лечения табачной зависимости

В случае высокой и средней степени никотиновой зависимости консультанты КТЦ информируют пациента о препаратах для ее лечения.

Препаратами выбора в отношении лечения никотиновой зависимости являются никотинсодержащие средства или препараты никотинзаместительной терапии (НЗТ), частичные nAChR-агонисты — варениклин, цитизин; лобелин, анабазин, клонидин; симптоматические средства, купирующие отдельные симптомы отмены; гомеопатические препараты. Выбор конкретного препарата зависит от опыта предшествующих попыток, возможных побочных эффектов, наличия депрессивных расстройств у пациента и предпочтений последнего. При сочетании табачной и других видов зависимости (алкогольная, наркотическая), а также психических заболеваний/расстройств целесообразна консультация нарколога.

Препараты НЗТ выпускаются в виде пластыря, жевательной резинки, подъязычных таблеток. По своей эффективности все средства доставки никотина считаются сопоставимыми. Рекомендуемая продолжительность НЗТ составляет 3–6 мес.

Варениклин и цитизин являются частичными агонистами $\alpha 4\beta 2$ -подтипа nAChR. Действие варениклина сопровождается умеренным (35–60%) повышением уровня дофамина в структурах системы вознаграждения мозга. Это позволяет компенсировать падение концентраций дофамина, развивающееся после отказа от курения и ведущее к синдрому отмены. Тем самым снижается вероятность рецидива ТК. Кроме того, благодаря конкурентному с никотином связыванию с $\alpha 4\beta 2$ -nAChR предупреждается дофаминергическая

активация в случае курения и, как следствие, получение удовольствия от курения табака. По механизму действия варениклин и цитизин схожи с эффектами лобелина и анабазина, первоначально относившихся к группе аналептиков. Уменьшает выраженность симптомов отмены и клонидин — за счет стимуляции постсинаптических α_2 -адренорецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга и уменьшения потока симпатической импульсации к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне.

Так как при отказе от ТК синдром отмены может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, тремором, раздражительностью, а прием лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости приводит к побочным эффектам, не следует начинать лечение табачной зависимости в период отработки режима химиотерапии, особенно, пациентам с микобактериями туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, так как это может спровоцировать возникновение побочных реакций, усилить их. Противотуберкулезные средства, особенно используемые в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза, нередко являются причиной нежелательных явлений: тошноты, рвоты, диареи (протионамид, пиперазид, ПАСК, амоксиклав) — от 5,6 до 78,9% случаев; артралгий, миалгий (пиперазид, фторхинолоны) — около 4,6% случаев; фотосенсибилизации (фторхинолоны) — до 100% случаев; дерматологических токсико-аллергических реакций — от 3,7 до 12,0% случаев; тахикардии — примерно 8,1% случаев; головной боли, головокружения, нарушений сна, тремора, психоэмоциональных нарушений (изониазид, циклосерин, фторхинолоны) — 4,3–12,0% случаев. На этапе интенсивной фазы лечения пациентов с МЛУ- и ШЛУ-МБТ лучше использовать нефармакологические методы отказа от курения или программу снижения числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от ТК.

При отказе от ТК необходимо учитывать возможное усиление эффекта гипотензивных препаратов (в частности, пропранолола), а также лекарственных средств группы метилксантинов (теофиллин).

Программа снижения числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от курения

Эту программу целесообразно использовать у пациентов с выраженным синдромом отмены при отказе от ТК и при противопоказаниях (нежелании) к назначению лекарственной терапии. Программа включает несколько этапов: подготовку, снижение числа выкуриваемых сигарет и окончательный отказ от ТК.

Важным моментом программы снижения является анализ ТК и выбор тех сигарет, от которых курящий пациент сможет легко отказаться. Для этого консультант КТЦ предлагает абоненту в течение 1–2 дней вести дневник курения, в котором фиксировать время курения, число выкуриваемых подряд сигарет, обстоятельства и ощущения, в том числе возникновение желания курить. При следующей консультации дневник курения анализируется и выбираются те случаи, когда курение происходило автоматически или в результате привычки (без острого желания курить). Снижение числа выкуриваемых в день сигарет происходит за счет тех сигарет, которые легче заменить на другие действия, направленные на преодоление автоматического курения. На этом этапе, как правило, удается снизить число выкуриваемых в день сигарет на 25–50% без особенного дискомфорта. Последовательно выполняя рекомендации специалиста КТЦ, можно снизить число сигарет на 70% и затем принять решение об окончательном отказе.

Заключение

Алгоритм включения телефонного консультирования в оказание медицинской помощи в отказе от потребления табака больных туберкулезом

Алгоритм включения телефонного сопровождения при отказе от ТК включает опрос больного по статусу курения, короткий совет врача (на всех этапах консультирования больного), определение готовности к отказу от ТК (рис. 2).

1. В случае готовности больного к отказу от ТК (МОК > 3 баллов) медицинский работник обязан предоставить ему информацию о номере телефона Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (8 800 200 0 200) для определения степени никотиновой зависимости, информирования о лекарственных препаратах для ее лечения, о медицинских учреждениях, оказывающих такую помощь, и для проведения когнитивно-поведенческой терапии.
2. При отсутствии мотивации к отказу от ТК (МОК ≤ 3 баллам) врач обязан дать короткий совет при каждом посещении пациента. Индивидуальное консультирование могут проводить специалисты, прошедшие обучение по оказанию помощи в отказе от ТК туберкулезного (фтизиатрического) кабинета (отделения), входящего в состав амбулаторно-поликлинического учреждения или амбулаторно-поликлинического подразделения медицинской организации (в рамках медико-санитарной помощи); специалисты противотуберкулезных (фтизиатрических) диспансеров

(туберкулезных больниц) и туберкулезных (фтизиатрических) санаториев, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации, а также в федеральных организациях (федеральных туберкулезных (фтизиатрических) санаторно-курортных учреждений, клиник профильных федеральных научно-исследовательских институтов) для повышения мотивации к отказу от ТК. В случае амбулаторного лечения больной ТБ может быть направлен в поликлинические кабинеты ЛПУ по отказу от курения.

При средней и высокой степени никотиновой зависимости (НЗ > 4 баллов) врач может назначить разрешенные в Российской Федерации лекарственные препараты (с учетом противопоказаний и предпочтений пациента). При этом рекомендуется посоветовать больному обратиться на «горячую линию» помощи в отказе от ТК, предоставив ему информацию о Консультативном телефонном центре помощи в отказе от потребления табака и доступ к «горячей линии» в ста-

онарных условиях для мотивирования использования курсовой дозы лекарственного препарата, ответов на вопросы, связанные с отказом от табака, и проведения когнитивно-поведенческой терапии.

При неэффективности использования лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости, выраженном синдроме отмены, наличии психических заболеваний/расстройств, других видов зависимости рекомендуется консультация врача — психиатра или психиатра-нарколога.

При невозможности использования лекарственной терапии для лечения никотиновой зависимости (наличие противопоказаний, нежелание пациента) необходимо предоставить больному информацию о телефоне КТЦ для составления индивидуальной программы снижения числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от ТК.

В период отработки режима химиотерапии рекомендуется использовать когнитивно-поведенческую терапию с помощью специалистов КТЦ и программу

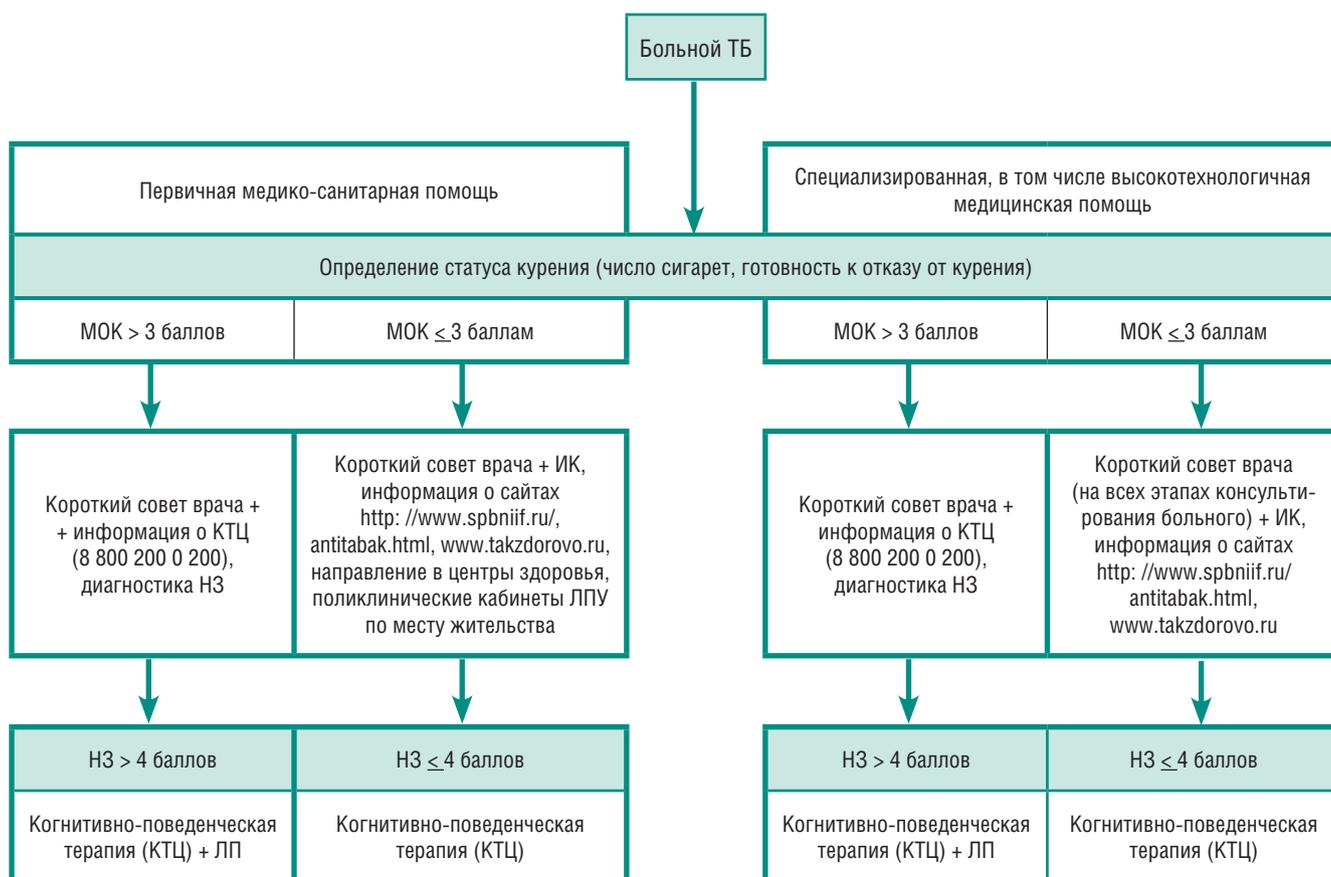


Рис. 2. Алгоритм включения телефонного консультирования в оказание медицинской помощи в отказе от потребления табака больных туберкулезом:

КТЦ — Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ Минздрава России, тел. 8 800 200 0 200; НЗ — никотиновая зависимость; МОК — мотивация к отказу от табакокурения; ЛП — лекарственные препараты для лечения никотиновой зависимости; ИК — индивидуальное консультирование

Таблица 3

Результаты воздержания от табака у лиц, получивших месячное телефонное сопровождение при отказе от курения (n=12293)

Продолжительность воздержания	Не курят	Курят	Результат неизвестен (не ответили на звонок)
30 дней	42,2% (5190) 95% ДИ=41,4–43,1	34,0% (4180)	23,8% (2923)
120 дней (6 мес.)	24,3% (2987) 95% ДИ=23,6–25,1	41,7% (5126)	34,0 (4180)

снижения числа выкуриваемых в день сигарет с последующим полным отказом от ТК.

Эффективность телефонного консультирования

Эффективность месячного телефонного сопровождения при отказе от курения представлена в табл. 3.

Месячная поддержка при отказе от ТК привела к достоверно большему числу лиц, воздерживающихся от табакокурения в течение как 30 дней ($\chi^2=227,15$, $p=0,0005$; $OR=5,81$, 95% ДИ=4,47–7,58; $HR=3,78$, 95% ДИ=3,01–4,79), так и 6 мес. ($\chi^2=81,80$, $p=0,0005$; $OR=3,61$, 95% ДИ=2,26–4,91; $HR=2,98$, 95%

ДИ=2,26–3,95) по сравнению с однократным консультированием.

Таким образом, грамотно проводимое лечение табачной зависимости и оказание поддержки в отказе от потребления табака позволяют помочь курящим пациентам отказаться от курения в любом возрасте, при этом пребывание в стационаре может быть дополнительным фактором, способствующим отказу от курения (отсутствие привычной «курительной» среды, мотивационные беседы медицинского персонала, контроль за обращением в КТЦ, применение лекарственных средств).

Список литературы

1. Rao V.G., Bhat J., Yadav R. et al. Tobacco smoking: a major risk factor for pulmonary tuberculosis — evidence from a cross-sectional study in central India // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2014. — Vol. 108, N 8. — P. 474-481. doi: 10.1093/trstmh/tru082.
2. Ajagbe O.B., Kabir Z., O'Connor T. Survival analysis of adult tuberculosis disease // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, N 11. — e112838. doi: 10.1371/journal.pone.0112838.
3. Awaisu A., Haniki N., Mohamed M. et al. Impact of connecting tuberculosis directly observed therapy short-course with smoking cessation on health-related quality of life // *Tob. Induc. Dis.* — 2012. — Vol. 28, N 10. — P. 2–8.
4. Leung C.C., Yew W.W., Chan C.K. et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis // *Eur. Respir. J.* — 2015. — Vol. 45, N 3. — P. 738–745. doi: 10.1183/09031936.00114214.
5. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 190, N 12. — P. 1430–1436. doi: 10.1164/rccm.201407-1385OC.
6. Яблонский П.К., Суховская О.А. Табакокурение и туберкулез // *Туберкулез и болезни легких.* — 2012. — № 12. — С. 51–56.
7. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011. — №9. — С. 24–28.
8. Nijenbandring de Boer R., Filho J.B., Cobelens F. et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients // *Tuberculosis (Edinb).* — 2014. — Vol. 94, N 1. — P. 87–91. doi: 10.1016/j.tube.2013.10.005.
9. Yen Y.F., Yen M.Y., Lin Y.S. et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18, N 4. — P. 492–498. doi: 10.5588/ijtld.13.0694.
10. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors // *Br. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 92, N 3. — P. 426–429.
11. Суховская О.А., Козырев А.Г., Киселева Е.А., Каменева М.Ю. Выявление ранних стадий заболеваний органов дыхания, ассоциированных с табакокурением // *Тюменский медицинский журнал.* — 2008. — № 2. — С. 3–6.
12. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации. — Всемирная организация здравоохранения, 2010. — 171 с.
13. Stead L.F., Bergson G., Lancaster T. Physician advice for smoking cessation (Review) // *The Cochrane Library.* — 2008. — Is. 4.
14. Rasmussen S.R. The cost effectiveness of telephone counselling to aid smoking cessation in Denmark: a modelling study // *Scand. J. Public Health.* — 2013. — Vol. 41, N 1. — P. 4–10. doi: 10.1177/1403494812465675.
15. 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.
16. Prochaska J.O., DiClemente C.C., Homewood I.L. The transtheoretical approach: Crossing traditional boundaries of change. — Dorsey Press, 1984. — 308 p.

УДК 616.24-002.5-08

Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза

Рабочая группа Национальной ассоциации фтизиатров

Группа разработчиков: С.Н. Скорняков¹ (председатель); М.В. Шульгина² (координатор); Б.М. Ариэль², Г.С. Баласанянц², Д. В.Вахрушева¹, А.В. Владимиров³, В.Б. Галкин², Л.М. Гринберг¹, В.Ю. Журавлев², М.А. Кравченко¹, С.Ю. Красноборова¹, А.В. Мордык⁴, Т.И. Петренко⁵

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Екатеринбург,

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,

³ Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер,

⁴ Омская государственная медицинская академия,

⁵ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis

Working Group of the National Association of Phthisiatricians

1. Цели и задачи внедрения клинических рекомендаций

Целью создания клинических рекомендаций по этиологической диагностике туберкулеза и их внедрения является стандартизация подходов к этиологическому подтверждению заболевания, внедрение единой методологической базы в России и обеспечение равной доступности современной эффективной диагностики туберкулеза для всех граждан России.

2. Введение

2.1. Концепция этиологической диагностики

Сегодня наиболее значимыми характеристиками заболеваемости туберкулезом в России, не только определяющими развитие эпидемического процесса на ближайшие десятилетия, но и представляющими явную угрозу национальной безопасности страны, являются высокие и продолжающие расти уровень распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и число случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. По статистическим данным

2013 г. (форма статистического учета 33), доля впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в среднем по Российской Федерации превышает 20%. Это означает, что каждый пятый больной туберкулезом не может быть излечен при применении стандартного первого (наиболее эффективного для лечения больных с лекарственно чувствительными возбудителями) режима химиотерапии, и ему требуется режим, основанный на использовании препаратов резервного ряда. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, доля случаев с микобактериями туберкулеза с МЛУ (МЛУ МБТ) выше. Кроме того, быстрое прогрессирование заболевания в таких случаях требует выбора эффективной химиотерапии в кратчайшие сроки. У таких больных возрастает вероятность развития заболевания, вызванного нетуберкулезными микобактериями, что повышает значимость этиологического подтверждения диагноза. Все это обуславливает необходимость получения данных лабораторных этиологических исследований в кратчайшие возможные сроки и с наибольшей достоверностью [1, 2]. Назначение курса химиотерапии эмпирически в существующих эпидемических условиях с

высокой вероятностью будет приводить к возникновению или умножению у вызвавших заболевание МБТ лекарственной устойчивости, снижению эффективности лечения такого больного и повышению вероятности неблагоприятного исхода. Современные методы, имеющиеся сегодня в распоряжении лаборатории, позволяют с большой вероятностью подтвердить туберкулезную этиологию заболевания, подтвердить или исключить наличие МЛУ возбудителя туберкулеза. *Неприменение этих методов обследования на этапе диагностики ущемляет права пациента на эффективную медицинскую помощь, а также его право на здоровье и часто — на жизнь.*

Этиологическая диагностика туберкулеза основывается на методах лабораторной диагностики, направленных на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале и определение его характеристики (видовой принадлежности и спектра лекарственной чувствительности), — *этиологических исследований* и должна применяться в комплексе обследований для выявления туберкулеза у пациентов с клиническими симптомами этого заболевания, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения больных туберкулезом.

Этиологическая диагностика туберкулеза должна основываться на действующей нормативной базе, регламентирующей ее проведение, и быть направлена на обеспечение:

- доступности обследования для всего населения вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента;
- быстрой диагностики заболевания и определения лекарственной чувствительности возбудителя;
- использования методов исследования с доказанной эффективностью с целью наиболее полного удовлетворения требований к качеству диагностики и контроля лечения больных туберкулезом,
- эффективного мониторинга распространения лекарственно устойчивых форм туберкулеза;
- высокого качества, экономической эффективности и безопасности лабораторных исследований;
- устойчивой системы развития этиологической диагностики туберкулеза, в том числе быстрого внедрения и эффективного использования инновационных подходов.

Лабораторное обследование пациентов должно обеспечивать подтверждение/исключение наличия возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, определение массивности бактериовыделения (степени инфекционной опасности больного) и

исключение/ подтверждение МЛУ с максимальным качеством (в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью, которые могут обеспечить методы последнего поколения).

На этапе расширенного исследования должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности к основным противотуберкулезным препаратам, а при необходимости — и к препаратам резервного ряда.

Этиологические методы не являются скрининговыми и могут применяться при обследовании пациентов с клиническими симптомами туберкулеза или с выявленными с помощью лучевых методов изменениями, ассоциирующимися с туберкулезом.

Организация исследований должна обеспечивать получение результатов исследования в **кратчайшие сроки** и **их наибольшую достоверность**, возможные при применении методов последнего поколения и внедрении системы управления качеством во всех лабораториях, проводящих исследования для подтверждения диагноза «туберкулез», вне зависимости от уровня подчиненности и вида исследований.

Если в лаборатории медучреждения, проводящего обследование пациента, отсутствует возможность проведения исследования с указанными выше диагностической чувствительностью и специфичностью и в указанные сроки, пациенту должна быть гарантирована возможность проведения такого обследования в другой лаборатории, оснащенной соответствующим образом.

Результаты лабораторных исследований могут применяться для принятия клинических решений или учитываться при мониторинге противотуберкулезных мероприятий только при наличии в лаборатории системы управления качеством, гарантирующей стабильную работу и достоверность исследований.

2.2. Методология подготовки клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации разработаны в соответствии с рекомендациями Ассоциации профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования (АСМОК) [3], учитывают положения национального стандарта «Клинические рекомендации (протоколы лечения)» [4] и основываются на анализе систематических обзоров источников доказательств и обзоров последних доступных научных публикаций. При подготовке клинических рекомендаций использовалось учебное пособие «Основы доказательной медицины» Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова и ГНИЦ профилактической медицины [5] и рекомендации ВОЗ по подготовке клинических рекомендаций [6].

Методы, использованные для **сбора/селекции доказательств**: поиск в электронных базах данных, изучение отечественных и зарубежных публикаций.

Доказательной базой для рекомендаций являются:

- публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных: Кохрайновскую библиотеку, e-library, EMBASE и MEDLINE;
- публикации в отечественных и зарубежных профессиональных журналах, не вошедшие в вышеперечисленные собрания.

Глубина поиска составляла 10 лет.

Клинические рекомендации включают также рекомендации Всемирной организации здравоохранения, других российских и международных профессиональных организаций. В случае включения в настоящие рекомендации рекомендаций других организаций приводятся уровни достоверности доказательств, указанные их разработчиками, адаптированные к применяемой в настоящих рекомендациях шкале уровня достоверности (табл. 1).

Принятие решения членами рабочих групп.

Представленные рекомендации были сформированы на основании консенсуса членов рабочих групп. Консенсус достигался при обсуждении рабочих версий документов, разосланных по электронной почте всем членам соответствующей рабочей группы. Консенсус считался достигнутым, если члены рабочей группы не высказали дополнительных замечаний и возражений по содержанию версии документа и/или большинство (не менее 90% высказавшихся участников) одобрили обсуждаемую версию.

Методы, использованные для оценки достоверности доказательств. Достоверность данных, на основании которых составлялись рекомендации, определялась с учетом уровня достоверности и качества данных, приведенных в изученных публикациях, согласно рейтингам (см. табл. 1) и в соответствии с системой, предлагаемой в [4, 5].

Уровень достоверности доказательств. Члены рабочих групп достигали консенсуса в оценке уровней

достоверности доказательств данных, приведенных в публикациях. Уровень достоверности исследования оценивался с учетом применявшейся методики, выраженности эффекта, его воспроизводимости в работах разных авторских коллективов, количества публикаций, значимости эффекта для пациента (критически важный, важный, малозначимый).

Понижение уровня достоверности проводилось при консенсусном решении членов рабочей группы о наличии в изученных опубликованных исследованиях:

- 1) риска систематических ошибок;
- 2) невозможности эффекта в работах разных авторов;
- 3) косвенности доказательств;
- 4) недостаточной точности методологии определения выраженности эффекта.

Уровень достоверности повышался при консенсусном решении членов рабочей группы о наличии в изученных опубликованных исследованиях:

- 1) значительной выраженности эффекта;
- 2) данных о дозозависимости эффект;
- 3) неучтенных, влияющих на эффект факторов, исключение которых увеличило бы размер оцениваемого эффекта.

При этом «публикационные смещения» — систематические ошибки, связанные с погрешностью отбора исследований, возникающие из-за предпочтения публиковать исследования с положительными (статистически значимыми) результатами, не учитывались.

При определении уровня достоверности исследований, лежащих в основе новой рекомендации, включающей в себя несколько составляющих, уровень достоверности определялся как равный самому низкому уровню достоверности исследований.

Сила рекомендации. Рабочая группа, разрабатывающая соответствующие клинические рекомендации, принимала решение о силе рекомендации, основываясь на анализе опубликованных результатов исследований и собственном опыте. Категория «сильная рекомендация» присваивалась рекомендации, ожидаемая польза от внедрения которой, по мнению

Таблица 1

Рейтинговая система оценки достоверности

Уровень убедительности	Название	Описание
А	Высокая достоверность	Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов
В	Умеренная достоверность	Доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований
С	Ограниченная достоверность	Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры

рабочей группы, будет значительно превосходить нежелательные последствия как для больного, так и для общества в целом. Категория «условная/слабая рекомендация» присваивалась рекомендации, больший положительный эффект от внедрения которой по сравнению с возможными негативными последствиями рабочая группа оценивает как менее вероятный.

Решение о силе рекомендаций принималось рабочей группой с учетом достоверности доказательств, но не только. При принятии решения учитывались соотношение положительного эффекта и нежелательных последствий, значимость применения рекомендации как для больного, так и для общества с учетом эпидемических, социальных и экономических последствий. Таким образом, некоторые рекомендации при низком уровне доказательности были признаны сильными исходя из высокой оценки значимости их применения рабочей группой.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций. Проекты клинических рекомендаций были представлены на сайте Национальной ассоциации фтизиатров и обсуждены на 3-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров и форумах других профессиональных сообществ.

2.3. Мониторинг клинических рекомендаций

Национальная ассоциация фтизиатров будет проводить мониторинг применения клинических рекомендаций с целью оценки соответствия оказания медицинской помощи в регионах России установленным ими требованиям, а также их дальнейшей актуализации. Мониторинг будет проводиться в два этапа. На первом этапе будут выполнены оценка приемлемости клинических рекомендаций и при необходимости их актуализация, разработан план мероприятий в субъектах Российской Федерации, муниципальных образованиях и медицинских организациях по обеспечению соблюдения требований клинических рекомендаций.

На втором этапе будет проводиться текущее мониторинговое с целью регулярного пересмотра клинических рекомендаций и оценки качества оказания медицинской помощи с использованием ключевых индикаторов.

2.4. Срок действия клинических рекомендаций и их обновление

Клинические рекомендации подлежат ежегодному пересмотру. Рабочие группы Ассоциации ежегодно пересматривают клинические рекомендации, внося в них дополнения и изменения в соответствии с появившимися новыми данными, методами, техноло-

гиями. При оценке уже существующих рекомендаций и разработке новых члены рабочих групп будут следовать принципам оценки достоверности доказательств, указанным выше. Проекты изменений в рекомендациях будут публиковаться на сайте Национальной ассоциации фтизиатров и других профессиональных сообществ и утверждаться на съезде Ассоциации и форумах других заинтересованных профессиональных сообществ.

2.5. Клинические рекомендации применяют [4]:

- для проверки на соответствие требованиям, установленным клиническими рекомендациями, при проведении процедуры лицензирования медицинских организаций;
- планирования объемов медицинской помощи;
- разработки и реализации стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание;
- обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению;
- проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами;
- выбора оптимальных технологий диагностики и контроля эффективности лечения для конкретного пациента;
- обучения в рамках непрерывного медицинского образования;
- защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

2.6. Методы этиологической диагностики

2.6.1. Выявление возбудителя туберкулеза в диагностическом материале

Все методы диагностики заболеваний можно разделить на прямые, позволяющие выявить непосредственно этиологический агент заболевания, и косвенные, которые выявляют последствия воздействия этиологического агента на организм больного.

При туберкулезе к прямым методам относятся традиционные методы микробиологической диагностики (микроскопия и посев) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий определять наличие ДНК возбудителя в диагностическом материале.

Методы микроскопии

Методы этиологической диагностики начали использоваться в диагностике туберкулеза с конца XIX в. Старейшими, но сохраняющими свою значимость до сегодняшнего дня являются методы микроскопии мазков, окрашенных высокоспецифичным для микобактерий способом [7, 8]. Специфичность методов окраски, получивших название «кислотоустойчивое

окрашивание», основывается на особенности клеточной стенки микобактерий образовывать устойчивые к воздействию кислого этанола или минеральных кислот (серной кислоты) связи с арил-метановыми красителями, к которым относятся фуксин и флуоресцентный краситель аурамин ОО. Обработка мазков этими веществами в водно-фенольном растворителе (карболовый фуксин или карболовый аурамин ОО) обычно приводит к окрашиванию микобактерий, устойчивому к их последующей обработке кислым спиртом или серной кислотой. Окрашивание, по-видимому, обусловлено связыванием красителей с характерным для микобактерий высокомолекулярным гликолипидным компонентом клеточной стенки бактерий — миколовыми кислотами. В результате кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в красный цвет (окраска по Цилю–Нильсену) или имеют желто-зеленую флуоресценцию. Фенол увеличивает способность красителя проникать в липидные слои клеточной мембраны, повышая ее гидрофобность, усиливая тем самым интенсивность окраски. Обладают и другие микобактерии, относящиеся к микобактериям туберкулеза, а также нетуберкулезные микобактерии. Основанная на применении карболового фуксина окраска по Цилю–Нильсену или флуоресцентное окрашивание аурамино ОО широко распространено в мире и в нашей стране. В России также широко распространен метод флуоресцентного окрашивания без применения фенола с использованием красителей аурамина ОО и родамина [9].

Чувствительность методов микроскопии для выявления туберкулеза невелика, поэтому при неудовлетворительном качестве собранного диагностического материала (мокроты) его эффективность снижается. Однако клиническая специфичность превышает 95%.

Эффективность методов высока среди наиболее эпидемиологически опасной группы больных. Время оборота теста составляет от нескольких часов до суток. Эти характеристики тестов позволяют методам микроскопии сохранять свое значение и сегодня. Результаты исследований этими методами, так же как и требующими значительно большего времени методами посева, определяют классификацию больного как бациллярного или абациллярного. Методы микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием позволяют выявить бактерии, обладающие таким свойством. К ним, помимо микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК), относятся и другие микобактерии. Однако доля таких бактерий невысока, поэтому влияние этого фактора на специфичность выявления туберкулеза невелика. Вместе с тем это свойство теста выгодно отличает его от применяемых в настоящее время тестов на основе молекулярно-генетических методов (МГМ), выявляющих специфичные только для микобактерий туберкулезно-

го комплекса фрагменты ДНК (см. ниже). Поэтому все случаи с положительным результатом микроскопического исследования для выявления кислотоустойчивых бактерий (КУБ) должны исследоваться на наличие у них нетуберкулезных микобактерий.

Цитологические и гистологические исследования

Этиологическое подтверждение диагноза может быть проведено при выявлении *M. tuberculosis* в тканях цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим методами [10]. Материалом для цитологического исследования служат мазки и отпечатки из соскобов патологически измененных тканей и экссудатов, которые после фиксации тем или иным способом окрашиваются карболовым фуксином по Цилю–Нильсену, аурамино и другими методами [11, 12].

Для гистологического исследования кусочки органов фиксируются в 10% нейтральном формалине, проводятся через спирты и заливаются в парафин. После этого из них приготавливаются срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашиваются гематоксилином и эозином по Романовскому–Гимза, Цилю–Нильсену и другими методами, причем микобактерии определяются на фоне тех или иных морфологических изменений. Для характеристики морфологических изменений используются и дополнительные окраски, рекомендуемые в руководствах по патологической анатомии [13].

Как и при других микроскопических исследованиях с выявлением кислотоустойчивых бактерий, при цитологическом и гистологическом исследовании выявляются кислотоустойчивые микроорганизмы, видовая принадлежность которых остается под вопросом. Так, по Цилю–Нильсену одинаково окрашиваются *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. avium-intracellulare*, ряд других нетуберкулезных микобактерий, нокардии, родококки, *Legionella micdade*, а также кортикальные шипики яиц шистосом, крючья эхинококков, споры криптоспоридий. Для их идентификации и точного определения видовой принадлежности результаты бактериоскопии сопоставляются с результатами посева, позволяющего выделять возбудителя в чистой культуре, или с результатами ПЦР.

В настоящее время с этой же целью используется иммуногистохимическое исследование, сущность которого состоит в визуализации антигенов *M. tuberculosis* с помощью меченых антител (сывороток). Эти антитела могут иметь различную специфичность и позволяют выявлять как *M. tuberculosis*, так и микобактерии туберкулезного комплекса.

Часто этиологическим подтверждением диагноза «туберкулез» считают результаты гистологического

исследования, при котором в легких и других органах обнаруживаются «специфические» микроскопические изменения в виде казеозно-некротических фокусов, эпителиоидно-клеточных бугорков, инфильтратов и других патологических изменений. Оценка их диагностического значения находится в компетенции патоморфолога. Однако необходимо учитывать, что такие «специфические», казалось бы, именно для туберкулеза гранулематозные изменения, как эпителиоидно-клеточные бугорки с гигантскими многоядерными клетками Лангханса, встречаются при многих других гранулематозных болезнях и даже при неинфекционной патологии [14–16]. Это диктует необходимость проводить тщательную дифференциальную диагностику в каждом конкретном случае. Наличие «специфических» изменений является необходимым, но недостаточным признаком туберкулеза. Его необходимым и достаточным признаком служит совокупность характерных микроскопических изменений ткани и наличие *M. tuberculosis*.

Молекулярно-генетические методы

Метод полимеразной цепной реакции — молекулярно-генетический метод, позволяющий добиться значительного увеличения (амплификации) малых концентраций определенных (специфичных) фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК) возбудителя в биологическом материале (пробе) и подтвердить наличие этиологического агента в материале даже при его незначительном количестве. В результате последовательных циклов удвоения специфического фрагмента ДНК возбудителя число копий возрастает экспоненциально, и всего за несколько часов можно получить более 100 млрд копий. Недостатком метода является то, что обнаружение ДНК не позволяет во всех случаях говорить о наличии живых клеток возбудителя. Поэтому этот метод не рекомендуется для контроля эффективности противотуберкулезной химиотерапии [17].

На начальных этапах развития ПЦР-диагностических систем детекция амплифицированного продукта реакции была связана с этапом электрофореза. Большие количества копий амплифицированной ДНК создавали угрозу перекрестной контаминации образцов в процессе их внесения в гель и загрязнения самой лаборатории. Этим обуславливались жесткие требования к разграничению зон проведения разных этапов теста [18].

Современные ПЦР-технологии — ПЦР в режиме «реального времени» (Real-Time PCR, ПЦР-РВ) дают возможность регистрировать количество специфического фрагмента ДНК параллельно с его амплификацией. Эта технология позволяет не только выявить ДНК возбудителя в образце, но определить его количество

в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для этого используют флуоресцентные красители, интеркалирующие в двуцепочечные молекулы ДНК (интеркаляция возможна в случае, если краситель имеет подходящие размеры и химическую природу и может поместиться между основаниями ДНК) или модифицированные дезоксирибонуклеотиды, которые флуоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК.

Дополнительным преимуществом ПЦР-РВ является отсутствие стадии электрофореза в процедуре исследования, что позволяет минимизировать риск контаминации образцов и лаборатории продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов. Это снижает требования к организации ПЦР-лаборатории, становятся возможны автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Примером автоматизированной системы ПЦР-РВ является картриджная технология Gene-XPert, рекомендованная ВОЗ для лабораторной диагностики туберкулеза [18]. Эта система позволяет одновременно выявлять ДНК возбудителя в диагностическом материале и подтверждать/исключать наличие мутаций в грове гене, приводящих к устойчивости бактерий к рифампицину.

Данные клинических испытаний ПЦР-РВ известны только для Gene-XPert [18]. По результатам метаанализа, диагностическая чувствительность этой тест-системы для диагностики туберкулеза легких составляет 88% (84–92%), специфичность — 99% в сравнении с результатами посева на плотные и жидкие среды. Средняя чувствительность для образцов с положительным результатом микроскопии составила 98% (97–99%), для образцов с отрицательным результатом микроскопии — 68% (61–74%). Данные о клинических испытаниях отечественных тест-систем для диагностики туберкулеза легких найти не удалось.

Данные клинических испытаний Gene-XPert для выявления возбудителя во внелегочных материалах дают среднюю чувствительность, варьирующую от 43,7% для плевральной жидкости до 84,9% — для лимфоузлов (данные метаанализа, [18]). Применение отечественной ПЦР-РВ тест-системы позволило выявить микобактерии туберкулезного комплекса у 14,6% пациентов из 80 больных ВИЧ с симптомами сепсиса, тогда как наиболее эффективные методы посева показали наличие возбудителя в 6,9% образцах [19].

Значительным преимуществом всех методов ПЦР-РВ является малое время оборота теста — для Gene-XPert оно составляет 2 ч. Время выдачи результата определяется мощностью прибора. Для отечественных тест-систем это время составляет 4–4,5 ч. Среднее время выдачи результата не должно превышать одного рабочего дня.

Таким образом, по результатам анализа многочисленных публикаций, ПЦР-РВ (на примере Gene-XPert) обладает значительно большей чувствительностью, чем метод микроскопии, имея сравнимую с ней диагностическую специфичность. Он несколько уступает в чувствительности методу посева, но позволяет получить результат в течение одного рабочего дня. Gene-XPert дает возможность с большой вероятностью подтвердить наличие у больного МЛУ туберкулеза.

Культуральные методы исследования

Культуральные методы исследования, или методы посева, основываются на выращивании микобактерий, содержащихся в диагностическом материале, на искусственных средах [20]. В случае микобактерий туберкулеза эти методы применяются начиная с первой половины XX в. Микобактерии туберкулезного комплекса характеризуются длительным временем культивирования (до 2 мес. и более) и специфическим требованиям к питательным свойствам питательной среды.

Длительное время выращивания МБТК повышает частоту загрязнения засеянных сред быстрорастущей немикобактериальной флорой. В связи с этим перед посевом диагностический материал подвергается дополнительной процедуре — деконтаминации. В результате этой обработки убивается большая часть нетуберкулезной флоры, однако при этом гибнет и часть клеток МБТ. Качество проведения этой процедуры существенно влияет на эффективность посева.

Наиболее распространенными средами для выделения МБТК являются среды на основе куриных яиц — Левенштейна–Йенсена и более кислые среды Огавы и ФИНН II. В Российской Федерации применяются и другие яичные среды. Они дешевы, содержат в своем составе малахитовый зеленый, угнетающий рост немикобактериальной флоры. Главным недостатком этих сред является низкая скорость роста туберкулезных микобактерий — до 8–10 недель, а также относительно меньшая их пригодность для выделения нетуберкулезных микобактерий.

Жидкие среды, и особенно среда Миддлбрук 7Н9, позволяют уменьшить сроки культивирования микобактерий (среднее время появления роста — 10–14 дней), увеличивают выход туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий [21]. Это связано и с более щадящим методом деконтаминации, применяемым при подготовке образцов для посева. Однако использование этих сред приводит к сравнительно большей доле проростов и предъявляет более высокие требования к системе биобезопасности в лаборатории и к квалификации персонала. Кроме того, эти среды имеют большую стоимость по сравнению с плотными средами.

Жидкие среды применяются в микробиологических автоматических анализаторах. Анализаторы, позволяющие значительно снизить время определения наличия роста микроорганизмов, — анализаторы с флуоресцентной детекцией роста. Благодаря применению стандартизованных, промышленно изготовленных реагентов и расходных материалов, а также стандартизации условий культивирования и регистрации результатов снижается вероятность ошибки лабораторного специалиста, повышаются культура труда в бактериологической лаборатории и в конечном счете — эффективность и достоверность исследования [22].

Плотные и жидкие среды могут применяться для исследования любых диагностических материалов, включая бронхолегочный (мокрота, промывные воды бронхов, аспирационный материал, бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.), биопсийные и операционные материалы (материалы лимфатических узлов, паренхиматозных органов, гной, грануляции, секвестры, фрагменты межпозвоночных дисков, костей, кожи), мочу, кровь и др. Наибольшая эффективность метода посева достигается при применении нескольких сред, одна из которых — жидкая.

Эффективность различных комплектов сред с учетом времени получения результатов различна для различных материалов. Для бронхолегочных материалов оптимально применение сред Левенштейна–Йенсена и Миддлбрук 7Н9 с флуоресцентной детекцией роста [23], для большинства внелегочных материалов — более подойдут плотные яичные среды Левенштейна–Йенсена и ФИНН II и среды Миддлбрук 7Н9 с детекцией роста [23]. Разработаны и селективные жидкие среды для выделения туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий из крови [24]. Применение этих методов имеет большое значение, особенно для диагностики этиологии бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных [25]. Для исследования мочи в настоящее время рекомендуется только посев на две плотные яичные среды.

Для этиологических исследований методом посева требуются дорогостоящее оснащение лаборатории и высокая квалификация ее сотрудников. Стоимость внедрения метода посева в жидкие среды, и особенно автоматических микробиологических анализаторов, так же как и стоимость самого исследования, высока. Посев на яичные среды значительно дешевле. Несмотря на это, большая эффективность исследований с использованием жидких сред и флуоресцентной детекции роста, значительное сокращение времени получения результата для большинства бронхолегочных образцов обеспечивают стандартизацию процесса и минимизацию влияния «человеческого фактора» на

результат, повышают достоверность полученных результатов. Все это делает посев в жидкие среды с флуоресцентной детекцией приоритетной технологией исследования для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез».

Несмотря на значительно более длительные сроки получения результатов методом посева по сравнению с методами ПЦР, по имеющимся на сегодняшний день опубликованным данным, методы посева имеют большую чувствительность. Кроме того, при посеве диагностического материала в случае микобактериозов удается выделить и культуры нетуберкулезных микобактерий, что не позволяет сделать ПЦР-методы, основанные на выявлении специфичных для микобактерий туберкулезного комплекса фрагментов ДНК. Помимо этого, культура микобактерий, полученная при посеве диагностического материала, необходима для дальнейшего изучения спектра лекарственной чувствительности микроорганизмов.

2.6.2. Идентификация микобактерий

Большинство молекулярно-генетических тест-систем позволяют выявлять в диагностическом материале ген, общий для всех микобактерий туберкулезного комплекса. При подозрении на наличие нетуберкулезных микобактерий или *M. bovis* необходимо проводить дополнительные исследования.

В случае выделенных культур их принадлежность к комплексу микобактерий туберкулеза должна подтверждаться иммунохроматографическими или молекулярно-генетическими тестами.

Большая часть нетуберкулезных микобактерий может быть идентифицирована с применением молекулярно-генетических тест-систем или масс-спектрометров. Культуральные и биохимические тесты должны использоваться в исключительных случаях, если указанные выше методы не позволили однозначно идентифицировать выделенные микобактерии.

Подтверждение принадлежности культуры к *M. bovis* должно проводиться молекулярно-генетическими методами.

ВНИМАНИЕ! Идентификация нетуберкулезных микобактерий до вида должна проводиться только в межрегиональных лабораториях или лабораториях научно-исследовательских институтов.

2.6.3. Исследования лекарственной чувствительности

Исследования лекарственной чувствительности — обязательный тест для всех больных, в диагностическом материале которых выявлены ДНК или микобактерии туберкулеза. Доля случаев с неизвестным спектром чувствительности возбудителя должна быть минимизирована и при туберкулезе легких не должна

превышать 35% — это те случаи, для которых не удалось получить материал (ДНК или культуру) для исследования.

В настоящее время в арсенале микробиологических лабораторий имеются две группы тестов исследования лекарственной чувствительности/устойчивости: культуральные, или фенотипические, и генотипические.

Культуральные методы позволяют выявить генетические изменения микобактерий, приводящие к их устойчивости к действию тех или иных противотуберкулезных препаратов (ПТП) — фенотипическое проявление генетических особенностей штамма. Традиционно говорят об определении чувствительности микобактерий туберкулеза к ПТП, определенной культуральным методом.

Генотипический метод основан на выявлении мутаций, приводящих к устойчивости микобактерий к определенным ПТП. Генетические методы основаны на выявлении уже идентифицированных мутаций, поэтому их результаты не всегда совпадают с результатами фенотипических методов. Например, совпадение результатов выявления устойчивости к рифампицину при применении современных МГМ по сравнению с фенотипически определенными устойчивыми штаммами варьирует от 97,8 до 98,7%,; для изониазида этот показатель составляет 90–92% для фторхинолонов — 90–92%, для группы антибиотиков амикацин–капреомицин — 85%, а для этамбутола — 69,2%.

Время получения данных о наличии или исключении МЛУ не должно превышать трех рабочих дней. В случае выявления МЛУ должен быть поставлен молекулярно-генетический тест на устойчивость МБТ к фторхинолонам как индикаторам устойчивости, предшествующей широкой лекарственно устойчивости (пре-ШЛУ). На основании этих данных должен быть выбран соответствующий режим химиотерапии.

Для всех больных, от которых была выделена культура возбудителя, должен быть определен спектр лекарственной чувствительности возбудителя методом, позволяющим провести исследование в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью. При выявлении лекарственной устойчивости к препарату молекулярно-генетическим методом дважды проводить культуральное исследование чувствительности к этому препарату не следует. Однако если МГМ не выявили мутации, приводящие к устойчивости к препаратам, исследование чувствительности культуральным методом следует провести. Исключением являются случаи, когда по данным производителя или опубликованных метаанализов молекулярно-генетический метод позволяет выявить более 95% случаев устойчивости к препарату, определенных фенотипическим методом.

Молекулярно-генетические методы выявления лекарственной устойчивости

Генотипические методы определения лекарственной устойчивости представлены тремя основными технологиями:

- 1) гибридизационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип, или ДНК-стрип;
- 2) мультиплексная ПЦР в режиме реального времени;
- 3) «картриджная» технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже).

К **гибридизационным технологиям** относятся отечественные тест-системы «ТБ-Биочип-1» «ТБ-Биочип-2», позволяющие обнаружить точечные мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, методом гибридизации на биологическом микрочипе. Набор «ТБ-Биочип-1» предназначен для определения устойчивости возбудителя туберкулеза к рифампицину и изониазиду. Его специфичность — не менее 95% для рифампицин- и свыше 80% для изониазид-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза. Время проведения анализа 1–2 суток. «ТБ-Биочип-2» позволяет определять устойчивость к фторхинолонам с чувствительностью не менее 85% (ген *gyrA*). Чувствительность — не менее 500 геном-эквивалентов микобактерий (100–300 КОЕ в 1 мл мокроты). Время проведения анализа — 1–2 суток.

Технология с применением ДНК-стрипов позволяет определять лекарственную устойчивость к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/циклическим пептидам (набор GenoType MTBDRplus) и рекомендована ВОЗ для быстрой диагностики МЛУ-туберкулеза [26, 27]. Ее чувствительность и специфичность, по данным мета-анализа публикаций группы экспертов ВОЗ, высокие и составляют соответственно 98,1 и 98,7% (98 и 99%) для рифампицина и 84,3 и 99,5% (90 и 99%) для изониазида. Для ПТП 2-го ряда чувствительность при определении устойчивости к фторхинолонам составляет 83,1% (78,7–86,7%), а суммарная чувствительность определения ШЛУ — 70,9% (42,9–88,9%). Специфичность для этих препаратов составляет 97,7 и 98,8%, соответственно [27]. При определении устойчивости к этамбутолу были показаны более низкие чувствительность и специфичность — 38,5–69,2% и 81%, соответственно [28]. Время оборота теста составляет не более 2 суток.

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени основана на использовании оригинальной

методики ПЦР в реальном времени, позволяющей выявлять мутации в генах микобактерий туберкулеза, ответственных за устойчивость к конкретным ПТП. С помощью данного метода можно определить не только наличие мутации, но и долю устойчивого мутантного штамма МБТ в выделенной от больного популяции. Использование зарегистрированных наборов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью (94 и 99% соответственно) выявлять мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, ассоциирующиеся с устойчивостью к рифампицину и изониазиду. [Утверждения разработчиков. Комплект реагентов АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ. Набор реагентов для быстрого определения антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулезного комплекса. (НПК СИНТОЛ, Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07636]. Время оборота теста — менее 3 часов.

Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF позволяет непосредственно из нативной мокроты в течение 2 часов одновременно выявлять ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к рифампицину (чувствительность — 95%, специфичность — 98%) [17].

Культуральные методы

Культуральные, или фенотипические, методы определяют чувствительность или устойчивость выделенной культуры (штамма) МБТ по их росту на стандартной питательной среде в присутствии противотуберкулезного препарата в его критической концентрации. Рост микобактерий оценивается в сравнении с их ростом на среде без препарата. Критерии оценки роста зависят от применяемых методов [23].

Критические концентрации различаются для разных методов и сред, на которых проводятся исследования. Значения критических концентраций к основным и резервным препаратам определяются и регулярно пересматриваются в многоцентровых исследованиях супранациональных лабораторий ВОЗ. В последние годы критические концентрации, рекомендуемые ВОЗ и Глобальной лабораторной инициативой, — концентрации, определенные для метода пропорций на плотных средах и в жидкой среде Миддлбрук 7Н9 с использованием автоматического анализатора с флуоресцентной детекцией Bactec 960 MGIT [35].

В рекомендациях ВОЗ указано, что к препаратам 4-й группы (пероральные бактериостатические препараты резервного ряда — этионамид, протионамид, циклосерин и ПАСК) и 5-й группы (противотуберкулезные препараты с неясной эффективностью, не рекомендованные ВОЗ для лечения МЛУ-больных — клофазимин, амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, линезолид) проводить исследования лекар-

ственной чувствительности в рутинном режиме не рекомендуется. При этом критические концентрации для циклосерина известны только для среды Левенштейна–Йенсена, для линезолида — только для системы Bactec 960 MGIT.

Метод абсолютных концентраций определяет концентрацию, к которой чувствительна выделенная от пациента культура. С этой целью тестируются не менее двух концентраций ПТП. В нашей стране применяется модифицированный метод абсолютных концентраций. В отличие от классического метода, в нем используются более высокие критические концентрации к изониазиду и стрептомицину [36]. Культура МБТ считается устойчивой, если на питательной среде с определенным препаратом вырастает 20 и более колоний микроорганизмов. Время получения результата составляет 3 недели. При плохом росте МБТ на контрольной питательной среде время оценки результата задерживается еще на 1–2 недели.

Метод абсолютных концентраций в модификации, применяемой в России, менее чувствителен по сравнению с используемым в мире методом пропорций (см. ниже) в отношении изониазида и стрептомицина [37]. *Критические концентрации для препаратов резервного ряда для метода абсолютных концентраций в международных мультицентровых исследованиях не определялись!*

Наиболее распространенным в мире вплоть до недавнего времени оставался **метод пропорций**. Это исследование проводится на нескольких плотных средах: среде Левенштейна–Йенсена, агаризованных средах Миддлбрук 7Н10 и 7Н11. Международные мультицентровые исследования под эгидой ВОЗ определили и регулярно пересматривают критические концентрации для ПТП для этого метода [35]. Критерием устойчивости клинического изолята является рост на среде с ПТП в критической концентрации более 1% колониеобразующих единиц по сравнению с контролем — для препаратов 1-го ряда и более 10% — для препаратов резервного ряда. Время на получение результата, позволяющего сделать заключение по устойчивости клинического изолята к ПТП, — 28 дней, заключение о чувствительности выдается через 40 дней [23].

Нитрат-редуктазный метод (метод Грисса) основан на детекции роста микобактерий туберкулеза по окислению нитрата ферментом, продуцируемым МБТ (но не *M. bovis*), и последующей цветной реакции с образовавшимся нитритом [23, 38]. Метод используется в нескольких странах, в нашей стране для него налажено промышленное производство тест-наборов. Критические концентрации для этого метода в многоцентровых международных исследованиях не изучались. Время получения результата — до 12–14 дней.

Метод с использованием автоматического анализатора с флуоресцентной детекцией Bactec 960 MGIT. Применяется жидкая среда Миддлбрук 7Н9. Все реагенты и расходные материалы для проведения исследования изготавливаются и поставляются единственным производителем в мире, что обуславливает их высокую стоимость. Тем не менее этот метод — наиболее стандартизованный из всех применяемых сегодня микробиологических методов. Качество исследования в значительной степени определяется на уровне производства реагентов и расходных материалов.

Этот метод используется как референтный во всех супранациональных лабораториях ВОЗ. Результаты его применения для определения лекарственной чувствительности МБТ к препаратам 1-го и резервного ряда опубликованы во многих исследованиях [39–42]. В основе метода — модифицированный для жидких сред метод пропорций. Время получения результата — 10–14 дней. При выделении культуры из диагностического материала и последующем определении лекарственной чувствительности в системе **Bactec 960 MGIT** в абсолютном большинстве случаев удается провести весь цикл исследований: от выделения культуры до получения спектра лекарственной чувствительности — за 1 мес. Критические концентрации для большинства ПТП определены в международных мультицентровых исследованиях.

3. Список рекомендации

3.1. Диагностика и дифференциальная диагностика

1. Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» все пациенты: дети, подростки, взрослые, ВИЧ-инфицированные, пациенты с иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) должны быть обследованы для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале двукратно методами:
 - полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
 - микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и плотную среду Левенштейна–Йенсена.
2. Пациенты с ВИЧ инфекцией или с иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) при проявлении симптомов заболеваний внелегочной локализации должны быть обследованы для исключения

диагноза «туберкулез» или «микобактериоз» двукратно методами:

- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
 - микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды).
3. Пациенты с ВИЧ инфекцией или с иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) при проявлении симптомов системного воспаления должны быть обследованы для исключения/подтверждения диагноза «туберкулез» путем исследования венозной крови методами:
- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
 - посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора.
4. Больные с длительными хроническими процессами внелегочной локализации, с выраженными клинико-лабораторными, рентгенологическими показателями и рефрактерные к неспецифической антибактериальной и/или другим методам терапии должны быть обследованы для исключения/подтверждения туберкулеза внелегочной локализации с применением методов этиологической диагностики.
5. Для подтверждения диагноза «туберкулез внелегочной локализации» необходимо подтвердить/исключить наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале методами:
- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
 - микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды).
6. Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» или «туберкулез внелегочной локализации» может быть исследован биопсийный или операционный материал с применением методов:
- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
 - микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
 - посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды);

• гистологических и цитологических методов.

7. Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале, не должно превышать 2 рабочих дней.

3.2. Видовая идентификация возбудителя

1. Принадлежность выделенных из диагностического материала культур к *M. tuberculosis* подтверждается методами иммунохроматографии или молекулярно-генетическими методами.
2. При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, включая костные поражения, во всех случаях подтверждения наличия МБТК молекулярно-генетическими методами и/или выделения культуры МБТК, или при выявлении устойчивости выделенной культуры к пипразинамиду необходимо исключить наличие *M. bovis* или *M. bovis BCG* в диагностическом материале. Для этого следует провести идентификацию возбудителя в диагностическом материале (выделенной культуре) с помощью МГМ.
3. В случае выявления возбудителя, относящегося к микобактериям, иным, чем МБТК, необходимо определить видовую (групповую) принадлежность НТМБ — в течение не более чем 3 рабочих дней с момента поступления в лабораторию диагностического материала или выделения культуры микобактерий.

3.3. Исследование лекарственной чувствительности

1. Всем пациентам, у которых подтвердилось наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале ПЦР-РВ, при достаточном количестве ДНК в пробе должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения наличия МЛУ-возбудителя.
2. Всем пациентам, у которых была определена МЛУ, следует провести молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения устойчивости возбудителя к фторхинолонам как индикатора пре-ШЛУ.
3. Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для исключения/подтверждения наличия МЛУ-возбудителя в диагностическом материале, не должно превышать 2 рабочих дней.
4. Всем пациентам, у которых были выделены культуры, должны быть проведены исследования спектра лекарственной устойчивости микробиологическими методами — на жидких средах

с применением автоматического анализатора Bactec MGIT 960 или методом пропорций (для препаратов, критические концентрации для которых установлены только для этого метода [20]), или нитрат-редуктазным методом. Время получения спектра лекарственной чувствительности возбудителя не должно превышать 6 недель с начала обследования.

5. Если устойчивость к изониазиду или рифампицину выявлена молекулярно-генетическими методами дважды, исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева.
6. Если устойчивость к любому препарату выявлена любыми методами дважды, при дальнейших исследованиях лекарственной чувствительности образцов от этого пациента *чувствительность к этим препаратам исследоваться не должна.*

3.4. Контроль эффективности химиотерапии

1. Этиологические исследования для контроля эффективности химиотерапии должны применяться только для принятия клинических и организационных решений по ведению больного. Обследование больных на этапе лечения проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по химиотерапии туберкулеза.
2. Для контроля эффективности химиотерапии должен проводиться комплекс контрольных исследований, включающий:
 - микроскопическое исследование для выявления КУБ (два образца);
 - посев в жидкие среды (из одного образца) в сроки, указанные в действующей инструкции по химиотерапии.
3. При выявлении МБТ на этапах химиотерапии должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности выявленного возбудителя молекулярно-генетическим методом или методом посева в жидкие среды только к тем препаратам, к которым при предыдущем исследовании была сохранена чувствительность МБТ.
4. При выявлении устойчивости МБТ к препаратам, к которым в предыдущих тестах была определена чувствительность, проводится исследование новой порции диагностического материала МГМ и методом посева в жидкие среды с последующим подтверждением принадлежности выделенного возбудителя к МБТК и исследованием лекарственной чувствительности для подтверждения первого результата.
5. Если при проведении исследований на этапах лечения выявляется изменение спектра лекарственной чувствительности возбудителя по сравнению

с результатами первого (предыдущего) обследования больного (появления устойчивости к одновременно к двум и более препаратам), должно быть проведено эпидемиологическое расследование, в том числе, по возможности, сравнение генотипов штаммов, выделенных до начала лечения и приобретенных в процессе лечения.

3.5. Обследование при диспансерном наблюдении

При диспансерном наблюдении излечившихся больных этиологические обследования проводятся при появлении у них клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих предположить рецидив заболевания. При диагностике рецидивов заболевания должны применяться алгоритмы обследования для пациентов с подозрением на туберкулез.

4. Клинические рекомендации — подробное описание

4.1. Диагностика и дифференциальная диагностика

1. **Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» все пациенты: дети, подростки, взрослые, ВИЧ-инфицированные и пациенты с иными случаями иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) — должны быть обследованы для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале двукратно методами:**
 - **полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Уровень доказательности: В–С. Сила рекомендации: сильная рекомендация;**
 - **микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием. Уровень доказательности: В. Сила рекомендации: сильная рекомендация;**
 - **посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и плотную среду Левенштейна–Йенсена. Уровень доказательности: А. Сила рекомендации: умеренная рекомендация.**

Рекомендация по применению ПЦР-РВ для подтверждения диагноза «туберкулез» у всех больных туберкулезом основывается на рекомендациях ВОЗ по использованию GeneXpert-технологии [17]. Эти рекомендации представлены как сильные в странах с высоким распространением МЛУ с различным уровнем доказательности: от А для пациентов с подозрением на туберкулез легких до С — в случае диагно-

стики туберкулеза у детей и больных ВИЧ-инфекцией. К сожалению, данных о применении других систем ПЦР-РВ при диагностике туберкулеза органов дыхания недостаточно. *Члены рабочей группы, основываясь на собственном опыте, приняли консенсусное решение распространить рекомендации, касающиеся GeneXPert-технологии, на все системы ПЦР-РВ, зарегистрированные в установленном в России порядке.*

Рекомендации по применению методов микроскопии и методов посева для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» — общепринятые, регулярно подтверждаемые в многочисленных публикациях. Необходимость сохранения метода микроскопии как диагностического отражена в рекомендациях ВОЗ [17]. *Рабочая группа Ассоциации приняла консенсусное решение о принятии этой рекомендации ВОЗ как рекомендации Ассоциации.*

Преимущества применения жидких сред с автоматической детекцией роста доказаны в многочисленных публикациях [24, 28, 29]. Использование этого метода позволяет значительно сократить время этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» при посеве бронхолегочных материалов, увеличить число этиологически подтвержденных случаев туберкулеза, повысить число случаев этиологически подтвержденных микобактериозов, что особенно важно в условиях нарастающего распространения ВИЧ-инфекции. Метод посева необходим, чтобы выделить культуру возбудителя для дальнейшего определения его спектра чувствительности. Однако высокая стоимость расходных материалов и реагентов заставляют определить эту рекомендацию как условную.

Среди лиц, подлежащих обследованию на туберкулез, в соответствии с действующим порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации обследованию **с целью этиологической диагностики** ТБ органов дыхания подлежат пациенты с подозрением на ТБ органов дыхания, имеющие кашель с мокротой, или другие пациенты при наличии соответствующей клинико-рентгенологической картины и после консультации фтизиатра, в том числе выявленные при диспансеризации по изменениям в рентгено-/флюорограммах.

Диагностический материал. При туберкулезе легких, наиболее распространенной и эпидемически опасной форме заболевания, доступным и часто исследуемым диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента с подозрением на ТБ легких могут исследоваться и другие диагностические материалы (промывные воды бронхов, аспирационный материал, БАЛ, браш-биоптат, биоптат, экссудат и др.).

Кратность обследования. Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце. Исследование мокроты методом микроскопии и посева в жидкие и на плотные среды проводится не менее чем в двух образцах (два из них также исследуются МГМ). В случае исследования других видов отделяемого трахеобронхиального дерева допустимо исследование одного образца.

Данные, о характеристике случая ТБ, полученные методами микроскопии и МГМ, уточняются и корректируются в дальнейшем по результатам исследования материала методом посева.

В случае отрицательного результата исследования ПЦР-РВ для подтверждения/исключения наличия **микобактерий туберкулезного комплекса** в диагностическом материале должно быть проведено исследование методом посева в жидкие среды (не применяется, если чувствительность МГМ не менее 95% метода посева в жидкие среды).

Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, исследования МГМ должны проводиться из аликвоты той же пробы, которая исследуется методами посева и микроскопии.

Если в противотуберкулезном учреждении, в котором проводится обследование пациента, невозможно организовать исследование методом ПЦР-РВ, необходимо организовать пересылку диагностического материала (первичного или выделенной ДНК) во вспомогательные (субподрядные) лаборатории.

2. Пациенты с ВИЧ-инфекцией или с иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) при проявлении симптомов заболеваний внелегочной локализации должны быть обследованы для исключения диагноза «туберкулез» или «микобактериоз» двукратно методами:

- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: **сильная рекомендация**;*
- микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: **сильная рекомендация**;*
- посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна–Йенсена и другие яичные среды). *Уровень доказательности: D. Сила рекомендации: **сильная рекомендация**.*

Рекомендация по применению ПЦР-РВ для исключения диагноза «туберкулез» или «микобактериоз» у больных с ВИЧ-инфекцией или иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) основывается на немногочисленных публикациях о использовании ПЦР-РВ для диагностики туберкулеза внелегочной локализации, данных о распространении микобактериозов у больных с иммунодефицитами и иммуносупрессией [31], а также на рекомендациях ВОЗ по применению GeneXpert-технологии [17, 31]. Члены рабочей группы, основываясь на собственном опыте, приняли консенсусное решение распространить рекомендации, касающиеся GeneXpert-технологии, на все системы ПЦР-РВ, зарегистрированные в установленном в России порядке.

Метод микроскопии недостаточно эффективен для больных с иммунодефицитами, склонных к генерализации процесса. Однако опасность ошибочной диагностики микобактериозов заставляет рекомендовать применять его: случаи с положительным результатом кислотоустойчивой микроскопии и отрицательным результатом ПЦР-РВ могут быть вызваны кислотоустойчивыми микобактериями, иными, чем микобактерии туберкулезного комплекса.

Посев в жидкую среду Миддлбрук и две плотные среды является наиболее эффективным методом выделения культуры при туберкулезных и микобактериозных поражениях внелегочной локализации [27]. Основываясь на собственном опыте и немногочисленных публикациях, члены рабочей группы приняли решение определить эту рекомендацию как сильную.

3. Пациенты с ВИЧ-инфекцией или иными иммунодефицитными и иммуносупрессивными состояниями (с уровнем CD4 <350 кл./мкл) при проявлении симптомов системного воспаления должны быть обследованы для исключения/подтверждения диагноза «туберкулез» путем исследования венозной крови методами:

- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
- посева в жидкую среду для выделения микобактерий из крови с применением автоматического микробиологического гемализатора.

Уровень доказательности: **В**. Сила рекомендации: **сильная рекомендация**.

Членам рабочей группы удалось найти только единичные публикации об эффективности применения ПЦР-РВ и посевов при этиологической диагностике системных воспалений [19–22]. Вместе с тем

назначение эффективной терапии в соответствии с этиологией и лекарственной чувствительностью возбудителя определяет исход таких состояний. Основываясь на немногочисленных публикациях, личном опыте членов рабочей группы и чрезвычайной важности этиологического диагноза в таких случаях, рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.

4. Больные с длительными хроническими процессами внелегочной локализации, с выраженными клинико-лабораторными и рентгенологическими показаниями и рефрактерные к неспецифической антибактериальной и/или другим методам терапии должны быть обследованы для исключения/подтверждения туберкулеза внелегочной локализации с применением методов этиологической диагностики. Уровень доказательности: **В**. Сила рекомендации: **сильная рекомендация**.

Возрастающее значение этиологического подтверждения диагноза и определения спектра чувствительности возбудителя туберкулеза внелегочной локализации отражено в нескольких опубликованных исследованиях и рекомендациях, ни одно из которых нельзя отнести к рандомизированным [17, 30]. Основываясь на этих публикациях и личном опыте, рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.

Кратность обследования зависит от вида диагностического материала:

- клинический материал, полученный без применения инвазивных методов: моча, секрет предстательной железы, эякулят, отделяемое свищей и послеоперационных ран, мазки из половых путей, соскобы эндометрия и прочее, — до выявления одного положительного результата, но не более чем три образца;
- клинический материал, полученный с использованием малоинвазивных технологий: синовиальная жидкость, ликвор, пункционный и биопсийный материал абсцессов, лимфоузлов, аспираты и соскобы, перитонеальная жидкость, кровь (только в случае септических состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией или другими иммунодефицитами), — *двукратно/однократно* (при каждой инвазивной манипуляции, параллельно с цитологическими и гистологическими исследованиями);
- операционный материал: гной, грануляции, секвестры, костные фрагменты и патологически измененная ткань — *однократно* или при каждом операционном вмешательстве.

Если при первых исследованиях получены отрицательные результаты, их можно повторять по клиническим показаниям при прогрессировании процесса.

5. Для подтверждения диагноза «туберкулез внелегочной локализации» необходимо подтвердить/исключить наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале методами:

- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
- микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
- посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна-Йенсена и другие яичные среды).

Уровень доказательности: D. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

ВОЗ рекомендовала использовать ПЦР-РВ-технологии GeneXpert для выявления микобактерий туберкулезного комплекса в диагностических материалах внелегочного происхождения [17]. Эффективность других систем ПЦР-РВ для выявления микобактерий туберкулезного комплекса во внелегочных диагностических материалах показана в [19]. Возможность эффективного посева операционного материала на жидкую среду Миддлбрук 7Н9, а также на две яичные среды также показана в опубликованных исследованиях [30–33]. *Основываясь на этих публикациях и личном опыте, рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.*

6. Для подтверждения диагноза «туберкулез органов дыхания» или «туберкулез внелегочной локализации» может быть исследован биопсийный или операционный материал с применением методов:

- полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
- микроскопии с кислотоустойчивым окрашиванием;
- посева в жидкую среду с применением автоматического анализатора и на плотные среды — не менее двух разных сред (Левенштейна-Йенсена и другие яичные среды).
- гистологических и цитологических методов.

Уровень доказательности: C. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Возрастающее значение этиологического подтверждения диагноза и определения спектра чувствительности возбудителя туберкулеза всех

локализаций приводит к необходимости в исключительных случаях проводить исследования биопсийного и операционного материала. Публикации о значении применения таких методов для подтверждения этиологии заболевания и определения лекарственной чувствительности немногочисленны [2, 17, 30–33], однако многолетний практический опыт, в том числе и опыт членов рабочей группы, позволяет при низком доказательном уровне имеющихся публикаций определить рекомендацию как сильную.

7. Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для подтверждения/исключения наличия микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале, не должно превышать двух рабочих дней. Уровень доказательности: C. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Сила рекомендации определяется не уровнем доказательности опубликованных исследований, а знанием о времени, необходимом для проведения ПЦР-РВ-исследований. Этиологическое подтверждение диагноза должно быть получено не менее чем для 75% впервые выявленных случаев туберкулеза легких методами ПЦР-РВ не позднее двух дней после поступления материала в лабораторию.

4.2. Видовая идентификация возбудителя

1. Принадлежность выделенных из диагностического материала культур к *M. tuberculosis* должна быть подтверждена методами иммунохроматографии или молекулярно-генетическими методами. Уровень доказательности: C. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Сила рекомендации определяется не уровнем доказательности опубликованных исследований, а нарастающим числом случаев микобактериоза.

2. При обследовании больных с поствакцинальными осложнениями, включая костные поражения, во всех случаях подтверждения наличия МБТК МГМ и/или выделения культуры МБТК или при выявлении устойчивости выделенной культуры к пипразинамиду у других больных ТБ необходимо исключить наличие *M. bovis* или *M. bovis* BCG в диагностическом материале. Для этого следует провести идентификацию возбудителя в диагностическом материале (в выделенной культуре) МГМ. Уровень доказательности: C. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Сила рекомендации определяется не уровнем доказательности опубликованных исследований, а важностью установления этиологии таких поражений, в том числе и для выбора тактики лечения.

3. В случае выявления возбудителя, относящегося к микобактериям, иным, чем микобактерии туберкулезного комплекса, необходимо определить видовую (групповую) принадлежность нетуберкулезных микобактерий в течение не более чем трех рабочих дней с момента поступления в лабораторию выделенной культуры микобактерий. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Сила рекомендации определяется не уровнем доказательности опубликованных исследований, а нарастающим числом случаев микобактериоза.

Случаи КУБ+МГМ– могут быть связаны с принадлежностью возбудителя к нетуберкулезным микобактериям. Если при исследовании двух диагностических образцов от одного пациента получен такой результат, необходимо исследовать этот образец на содержание нетуберкулезных микобактерий молекулярно-генетическими методами и/или произвести его посев на плотную среду с последующим определением вида выделенной культуры молекулярно-генетическими методами.

Для установления диагноза «микобактериоз» необходимо, чтобы один и тот же вид НТМБ выделился от одного пациента не менее двух раз при отсутствии выделения МБТК и с учетом того, что исследование назначается при наличии симптомов заболевания.

Исключения. Для этиологического подтверждения диагноза «микобактериоз» достаточно однократного выделения НТМБ из пробы, полученной в стерильных условиях.

4.3. Исследование лекарственной чувствительности

1. Всем пациентам, у которых было подтверждено наличие микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале ПЦР-РВ, при достаточном количестве ДНК в пробе должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения наличия МЛУ-возбудителя. Уровень доказательности: В. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Рекомендация по применению ПЦР-РВ для подтверждения/исключения МЛУ-возбудителя у всех больных туберкулезом основывается на рекомендациях ВОЗ по применению GeneXPert-технологии

[17]. Эти рекомендации представлены как сильные в странах с высоким распространением МЛУ с высоким уровнем доказательности. К сожалению, данных о применении других систем ПЦР-РВ при диагностике туберкулеза органов дыхания недостаточно. Члены рабочей группы, основываясь на собственном опыте, приняли консенсусное решение распространить рекомендации, касающиеся GeneXPert-технологии, на все системы ПЦР-РВ, зарегистрированные в установленном в России порядке.

2. Всем пациентам, у которых было диагностировано наличие МЛУ МБТ должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения/подтверждения наличия устойчивости возбудителя к фторхинонам и аминогликозидам/капреомицину как индикаторам ШЛУ-возбудителя. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: условная рекомендация.

Рекомендация по применению ПЦР-РВ для подтверждения/исключения ШЛУ основывается на необходимости быстрого определения индивидуализированного режима химиотерапии для таких больных. К сожалению, опубликованных данных о значимости раннего выявления устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам/капреомицину для последующего повышения эффективности лечения больных найти не удалось. Члены рабочей группы, основываясь на собственном опыте, приняли консенсусное решение рекомендовать проведение таких исследований, но определили рекомендацию как условную/слабую.

3. Время предоставления результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных для исключения/подтверждения наличия МЛУ-возбудителя в диагностическом материале, не должно превышать трех рабочих дней. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Сила рекомендации определяется не уровнем доказательности опубликованных исследований, а знанием о времени, необходимом для проведения молекулярно-генетических исследований для определения устойчивости к противотуберкулезным препаратам

4. Всем пациентам, у которых были выделены культуры, должны быть проведены исследования спектра лекарственной устойчивости микробиологическими методами — на жидких средах с применением автоматического анализатора Bactec MGIT 960 [29], или мето-

дом пропорций (для препаратов, критические концентрации для которых установлены только для этого метода [35]), или нитрат-редуктазным методом. Время получения данных о спектре лекарственной чувствительности возбудителя не должно превышать 6 недель с начала обследования. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Рекомендация основывается на многочисленных публикациях об исследованиях лекарственной чувствительности, рекомендациях ВОЗ [23], многолетнем опыте исследований лекарственной чувствительности в мире, опыте членов рабочей группы.

Преимущества применения стандартизованных на уровне промышленного производства жидких сред с автоматической детекцией роста для исследования лекарственной чувствительности МБТ доказаны в многочисленных публикациях [29, 37–42]. Этот метод принят в мире как эталонный для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Он позволяет значительно сократить время получения данных о спектре чувствительности возбудителя — до 14 дней, обеспечивая большую достоверность результатов, чем при применении приготовленных вручную сред. Однако высокая стоимость расходных материалов и реагентов заставляет определить эту рекомендацию как условную.

Применять метод абсолютных концентраций нецелесообразно, поскольку критические концентрации препаратов для этого метода не прошли валидации в мультицентровых исследованиях по утвержденному супранациональными лабораториями протоколу. Этот метод в модификации, используемой в нашей стране, дает значительные расхождения с методом Bactec MGIT 960 и методом пропорций, которыми пользуются в большинстве стран мира [37].

В настоящее время достоверные данные о лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами удается получить не для всех препаратов. Так, МГМ позволяют определять лекарственную устойчивость с высокой по сравнению с бактериологическим методом чувствительностью только для изониазида (84%) и рифампицина (98%). Чувствительность МГМ для препаратов резервного ряда, для которых существуют методы выявления мутаций, приводящих к устойчивости к ним, значительно ниже. При этом специфичность исследования составляет 98–99% [17, 26–28]. Иными словами, при выявлении устойчивости к препаратам молекулярно-генетическими методами с вероятностью 98–99% эти результаты будут подтверждены и бактериологическими методами. Однако при невыявлении мута-

ций, приводящих к устойчивости к фторхинолонам, канамицину, амикацину и капреомицину, вероятность выявления устойчивости бактериологическими методами высока.

Исследования лекарственной чувствительности бактериологическими методами также имеют ограничения. Так, для циклосерина возможно исследование только на среде Левенштейна–Йенсена методом пропорций (критические концентрации для этого препарата определены в мультицентровом исследовании по протоколу супранациональных лабораторий и приведены в рекомендациях ВОЗ только для этого метода). Для линезолида критические концентрации определены только для метода Bactec MGIT 960 [35]. Лекарственную чувствительность/устойчивость к препаратам резервного ряда следует определять только после выявления спектра лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда по клиническим показаниям, или при обнаружении МЛУ (или хотя бы устойчивости к рифампицину как индикатору МЛУ), или при определении полирезистентности. Исследования чувствительности к амикацину, фторхинолону и капреомицину в этих случаях проводятся обязательно, к другим резервным препаратам — при клинической необходимости и наличии валидированного метода исследования.

5. Если устойчивость к изониазиду или рифампицину дважды выявлена молекулярно-генетическими методами, исследования лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

6. Если устойчивость к любому препарату выявлена любыми методами дважды, при дальнейших исследованиях лекарственной чувствительности образцов от этого пациента чувствительность к этим препаратам исследоваться не должна. Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.

Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

4.4. Контроль эффективности химиотерапии

1. Этиологические исследования в целях контроля эффективности химиотерапии должны

применяться только для принятия клинических и организационных решений по ведению больного. Обследование больных на этапе лечения проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по химиотерапии туберкулеза. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация основана на анализе данных анкетирования лабораторий в рамках выполнения темы государственного задания, опыте членов рабочей группы, а также на анализе стоимости современных этиологических исследований. Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

2. Для контроля эффективности химиотерапии должен проводиться комплекс контрольных исследований, включающий:

- микроскопическое исследование для выявления КУБ (два образца);
- посев в жидкие среды (из одного образца), в сроки, указанные в клинических рекомендациях по лечению туберкулеза. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация основывается на рекомендациях ВОЗ с учетом клинических рекомендаций НАФ и РОФ по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [43–45]. Применение ПЦР-РВ для контроля химиотерапии не рекомендовано, поскольку метод основан на выявлении ДНК микобактерий туберкулеза, потенциально связанной с нежизнеспособной бактерией [17]. Рабочая группа определила эту рекомендацию как сильную.

3. При выявлении МБТ на этапах химиотерапии должно быть проведено исследование лекарственной чувствительности возбудителя молекулярно-генетическим методом или методом посева в жидкие среды только к тем препаратам, к которым при предыдущем исследовании была сохранена чувствительность МБТ. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация основывается на клинических рекомендациях по лечению туберкулеза НАФ и туберкулеза органов дыхания РОФ [43–45].

4. При выявлении устойчивости МБТ к препаратам, к которым в предыдущих тестах была определена чувствительность, проводится исследование новой порции диагностическо-

го материала МГМ и методом посева в жидкие среды с последующим подтверждением принадлежности выделенного возбудителя к МБТК и исследованием лекарственной чувствительности для подтверждения первого результата. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

5. Если при проведении исследований на этапах лечения выявляется изменение спектра лекарственной чувствительности возбудителя по сравнению с результатами первого (предыдущего) обследования больного (появления устойчивости к одновременно к двум и более препаратам), должно быть проведено эпидемиологическое расследование, в том числе, по возможности, сравнение генотипов штаммов, выделенных до начала лечения и приобретенных в процессе лечения. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация направлена на выявление случаев нозокомиального туберкулеза. Публикаций, доказывающих эффективность такого подхода для обнаружения нозокомиального заражения, найти не удалось. Однако публикация исследований [46], подтверждающих существование таких случаев, заставляет членов рабочей группы определить эту рекомендацию как сильную.

6. Обследование при диспансерном наблюдении

При диспансерном наблюдении излечившихся больных этиологические обследования проводятся при появлении у них клинико-рентгенологических симптомов, позволяющих предположить рецидив заболевания. При диагностике рецидивов заболевания должны применяться алгоритмы обследования для пациентов с подозрением на туберкулез. *Уровень доказательности: С. Сила рекомендации: сильная рекомендация.*

Рекомендация основана на анализе данных анкетирования лабораторий в рамках выполнения темы государственного задания, данных отраслевой статистики по эффективности применения методов этиологической диагностики в Российской Федерации, а также на анализе стоимости современных этиологических исследований. Рекомендация направлена на снижение стоимости комплекса этиологических исследований и основывается на опыте членов рабочей группы.

Список литературы

1. Policy framework for implementing new tuberculosis diagnostics. Policy statement. — Geneva: World Health Organization, 2011. (Pre-publication copy March 2010). URL: http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_framework_mar2011.pdf (дата обращения 23.09.2014).
2. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. — Geneva: World Health Organization, 2011. — update WHO/HTM/TB/2011.6. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf (дата обращения 23.09.2014).
3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 60 с.
4. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения. ГОСТ Р 56034–2014 Дата введения — 2015 — 06 — 01. — Москва, Стандартинформ, 2014. — 45 с.
5. Основы доказательной медицины: учеб. пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общей ред. Р. Г. Оганова. — М.: Силиция-Полиграф, 2010. — 136 с.
6. WHO handbook for guideline development. — World Health Organization, 2012. — 63 p.
7. Barksdale L., Kim K.S. Mycobacterium // *Bacteriol. Rev.* — 1977. — Vol. 41, N 1. — P. 217–372. <http://www.pubmedcentral.gov/pagerender.fcgi?artid=414000&pageindex=15> (дата обращения 15.03.2012).
8. Севастьянова Э.В., Голышевская В.И., Шульгина М.В. и др. Микробиологические методы диагностики туберкулеза: теоретич. учеб. пособие для проведения курсов обучения: «Выявление туберкулеза методом микроскопии» и «Культуральные методы диагностики туберкулеза» — Тверь: Триада, 2008. — 37 с.
9. Голышевская В.И., Егорова О.В. Севастьянова Э.В., Шульгина М.В. Люминесцентная микроскопия : учеб. пособие для проведения курсов обучения «Культуральные методы диагностики туберкулеза» и «Выявление туберкулеза методом микроскопии». — Тверь: Триада, 2008. — 36 с.
10. Ариэль Б.М., Ковальский Г.Б., Блюм Н.М., Беллендир Э.Н. Туберкулез (рабочие стандарты патологоанатомического исследования). — Библиотека патологоанатома. — 2009. — Вып. 101. — 80 с.
11. Carson F.L. Histotechnology, a self-instructional text. — Chicago: ASCP Press, 1997 — 304 p.
12. Методологические принципы организации цитологических и гистологических исследований : пособие. — СПб.: Изд. СПбГМУ, 2001. — 73 с.
13. Двораковская И.В., Акопов А.Л., Ариэль Б.М. и др. Биопсии в пульмонологии / под ред. проф. Г. Б. Ковальского. — Библиотека патологоанатома. Науч.-практич. журн. — Вып. 125. — СПб.: ГПАБ, 2011.– 72 с.
14. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов : справочник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 576 с.
15. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В.Зайратьянца. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1264 с.
16. Zander D.S., Farver C.F. Pulmonary Pathology. —NY: Churchill Livingstone Inc., 2008. — 837 p.
17. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update. — Geneva: World Health Organization, 2013. — WHO/HTM/TB/2013.16.
18. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности: методич. указания (МУ1.3.2569-09). — М., 2009. — 45 с. URL: <http://75.rospotrebнадзор.ru/content/metodicheskie-ukazaniya-mu-132569-09-organizatsiya-raboty-laboratorii-ispolzuyushchikh-metod> (дата обращения 23.09.2014).
19. Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю. и др. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2014. — Т. 16, № 3. — С. 248–253.
20. Grinsztejn B., Fandinho F.C., Veloso V.G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157, N 20. — P. 2359.
21. Richter C., Kox L.F., Van-Leeuwen J.V. et al. Clinical significance of mycobacteremia in pulmonary tuberculosis // *eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1996 — Vol. 15, N 10. — P. 813–817.
22. Waddell R.D., Lishimpi K., von Reyn C.F. et al. Bacteremia due to Mycobacterium tuberculosis or M. bovis, Bacille Calmette-Guérin (BCG) among HIV-positive children and adults in Zambia // *AIDS.* — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 55–60.
23. Культуральные методы диагностики туберкулеза : учеб. пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В. В. Ерохина. — Тверь: Триада, 2008. — 208 с.
24. Hanna B.A., Ebrahimzadeh A., Elliott L.B. et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 748–752.
25. Балабанова Я.М., Дробниевский Ф., Федорин И.М. и др. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-биологических методов // *Проблемы туберкулеза и болезней легких* — 2011. — № 2. — С. 36–42.
26. Molecular lineprobe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Policy statement. — Geneva: World Health Organization, 2008.
27. Theron G., Peter J., Richardson M. et al. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Diagnostic tests accuracy review. — Editorial Group: Cochrane Infectious Diseases Group — Published online: 29 Oct 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010705.pub2/full> (дата обращения 23.09.2014).
28. Hilleman D., Rusch-Gerdes S., Richter E. et al. Feasibility of genotype MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical

- specimens // J. Clin. Microbiol. — 2009. — Vol. 47. — P. 1767–1772.
29. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary of the report of the expert group meeting on the use of liquid culture media. — Geneva: World Health Organization, 2007. URL: www.who.int/entity/tb/dots/laboratory/ (дата обращения 23.09.2014).
30. Соловьева Н.С., Маничева О.А., Стеклова Л.Н. и др. Эффективность системы BACTEC MGIT 960 для исследования операционного материала больных туберкулезным спондилитом // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 12. — С. 45–47.
31. Cruciani M., Scarparo C., Malena M. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 2321–2325.
32. Hilleman D., Richter E. Use of the BACTEC mycobacteria growth indicator tube 96- automated system for recovery of mycobacteria from 9 558 extrapulmonary specimens, including urine samples // J. Clin. Microbiol. — 2006 — Vol. 44. — P. 4014–4017.
33. Wang D. Diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis (TVO) in a developed country and literature review // Spinal Cord. — 2005. — Vol. 43. — P. 531–542.
34. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. — Geneva: World Health Organization, 2011. URL: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/. (дата обращения 23.09.2014).
35. Updated critical concentrations for first-line and second-line DST (as of May 2012) WHO-Stop TB Programme, Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. — Geneva: World Health Organization, 2008. WHO/HTM/TB/2008.392.
36. Инструкция по унифицированным микробиологическим исследованиям при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза: прил. 11 // Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100873/ (дата обращения 15.05.2013).
37. Shulgina M.V., Malakhov V.N., Hoffner S.E. et al. Proficiency assessment of *M. tuberculosis* drug susceptibility testing in the Russian Federation, 2005-2007 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2009. — Vol. 13, N 10. — P. 1294–1300.
38. Rosales S., Pineda-Garcia L., Andino N. et al. Evaluation of the nitrate reductase assay for rapid detection of extensively drug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2009. — Vol. 13, N 12. — P. 1542–1549.
39. Ruesch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, N 3 — P. 688–692.
40. Pfyffer G.E., Palicova F., Ruesch-Gerdes S. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40 — P. 1670–1674.
41. Ruesch-Gerdes S., Domehl C., Nardi G. et al. Multicenter evaluation of the mycobacterial growth indicator tube for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37 — P. 45–48.
42. Scarparo C., Ricordi P., Ruggiero G., Piccoli P. Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460 method // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42 — P. 1109–1114.
43. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. — Национальная ассоциация фтизиатров, 2013. — 68 с. URL: http://nasph.ru/index/tb_u_vzroslykh/0-68 (дата обращения 23.09.2014).
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. — М., 2014. — 55 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol.pdf (дата обращения 23.09.2014).
45. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. — М., 2014. — 72 с. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protoko2.pdf (дата обращения 23.09.2014).
46. Мясникова Е.Б., Сагиева Н.Р., Журавлев В.Ю., Яблонский П.К. Нозокомиальная туберкулезная инфекция — обоснование концепции эпидемиологической диагностики // Медицинский альянс. — 2014. — № 1. — С. 6–18.

УДК 616.24+004+654.1

О работе комплексной информационно-телемедицинской системы «Фтизиатрия» в УНИИФ

Д.В. Вахрушева

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Екатеринбург

Tele-medicine information complex «Phthsiology» use in the Ural Research Institute for Phthjsiopulmonolgy

D.V. Vakhrusheva

Ural Research Institute for Phthsiopulmonology, Ekaterinburg

На базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» функционирует комплексная информационно-телемедицинская система «Фтизиатрия», разработанная специалистами института и некоммерческого партнерства «Научно-технический центр развития телемедицины Уральского федерального округа».

В настоящее время к информационно-телемедицинской сети подключены головные противотуберкулезные учреждения территорий курации Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (Курганская, Свердловская, Тюменская, Челябинская, Кировская и Оренбургская области, Республика Башкортостан, Удмуртская Республика, Пермский край, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа).

Использование системы позволяет проводить онлайн-телеконференции и совещания, консультации и консилиумы, осуществлять последипломное обучение специалистов по очно-заочной форме. Так, применение информационно-телемедицинской системы в 2012–2013 гг. позволило провести 12 рабочих совещаний в режиме видеоконференции с противо-

туберкулезными учреждениями территорий курации института по различным направлениям деятельности. В еженедельном режиме проводятся клинические конференции для специалистов противотуберкулезных учреждений. С использованием онлайн-системы «Консультации и консилиумы» осуществляются заочные консультации с целью отбора больных на госпитализацию в клинику института. Внедряется в практическую деятельность института проведение телеконсилиумов. В течение последних двух лет с использованием дистанционных технологий проведено обучение по очно-заочной форме более 220 слушателей циклов усовершенствования по специальностям «Фтизиатрия», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Рентгенология» и «Бактериология».

Благодаря работе системы осуществляется информационно-телемедицинская поддержка деятельности совета Национальной ассоциации фтизиатров, в работе которого принимают участие специалисты противотуберкулезных учреждений городов Санкт-Петербурга, Москвы, Орла, Ставрополя, Чебоксар, Екатеринбурга, Ханты-Мансийска, Омска, Новосибирска, Новоалтайска, Владивостока и др.

Левоблорипин®

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 Купавна, ул. Кирова, 29
Тел.: (495) 702-95-06. Факс: (495) 702-95-03
www.akrihin.ru



Авторам

Политика редакции

Журнал «Медицинский альянс» создан в 2013 г. Национальной ассоциацией фтизиатров как платформа для публикации результатов исследований, лучшего практического опыта, методических рекомендаций в области фтизиатрии и смежных медицинских и биомедицинских специальностей российских и зарубежных авторов.

Журнал строит свою политику с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых в 2004 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Условия опубликования статьи

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры», «Оригинальные статьи», «Лучшие практики», «Клинические наблюдения», «Проекты методических рекомендаций», «Как это было» (исторические сведения, воспоминания), «Информация», «Юбилеи».

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. Повторные публикации допускаются, если:

- авторы получили одобрение редакторов обоих журналов и редактор повторной публикации должен располагать копией или рукописью первичной версии;
- приоритетность первичной публикации гарантируется тем, что повторная осуществляется не менее чем через 1 неделю после первой публикации (за исключением случаев, специально оговоренных обоими редакторами);
- статья для повторной публикации написана для другой группы читателей; часто оказывается достаточной сокращенная версия;
- повторная версия точно отражает данные и их интерпретацию в первичной версии;

- примечание на титульной странице повторной версии сообщает читателям, рецензентам и различным информационным службам, что статья уже была полностью или частично опубликована, и содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.)

В разрешении должно быть указано, что журнал может повторно опубликовать статью бесплатно. 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).

Все поступающие в редакцию статьи оцениваются редакторами, и лучшие работы, посвященные наиболее актуальным темам, направляются внешним рецензентам, являющимся экспертами в соответствующей области. Рукописи, признанные не соответствующими тематике журнала или не соответствующими требованиям актуальности, отклоняются, о чем редакция оповещает авторов без детальных объяснений. Рецензии предоставляются авторам по отдельному запросу, без раскрытия имени рецензента.

Защита прав больного на сохранение конфиденциальности

Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, родословную), 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. Как правило, полную анонимность сохранить очень трудно, поэтому при появлении малейших сомнений необходимо проинформировать больного и получить его согласие на публикацию имеющихся материалов. Например, черная полоса, закрывающая глаза больного на фотографиях, — недостаточная гарантия анонимности.

Авторство

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание.

Право называться автором должно основываться на:

- 1) значительном вкладе в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) написании текста статьи или внесении в нее принципиальных изменений;
- 3) одобрении окончательной версии, которая сдается в печать.

Все три условия должны быть соблюдены. Участие, заключающееся только в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. За каждую часть статьи, имеющую решающее значение для ее основных выводов, должен нести ответственность по крайней мере один из авторов.

Направление материалов в редакцию

Статьи направляются в адрес редакции почтой (напечатанный вариант и/или статья и сопроводительные документы на электронном носителе) по адресу: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, или по e-mail: medaliance@inbox.ru.

Статья должна сопровождаться **официальным направлением от учреждения**, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

К статье должно быть также приложено сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами. При предоставлении материалов в электронном виде должна быть приложена сканированная копия подписанного всеми авторами письма.

В сопроводительном письме должна содержаться следующая информация:

1. Название статьи.
2. Сведения об авторах:

- полные фамилия, имя, отчество на русском и английском языках;
- полное место работы каждого автора на русском и английском, город, страна адрес электронной почты каждого автора;
- фамилия и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

3. *Декларация о наличии или отсутствии конфликта интересов* (отсутствие финансовых или иных интересов авторов, способных повлиять на объективность оценки результатов исследований, при наличии таких интересов — заявления авторов, что выводы по результатам этого исследования были сделаны независимо от имеющихся интересов).

4. *Согласие на передачу права на публикацию или других прав.*

В сопроводительном письме авторы должны также сообщить обо всех представлениях (направлениях) этой статьи в печать, находящихся на этапе рассмотрения, и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы.

Правила оформления статей

При оформлении и направлении статей в журнал «Медицинский альянс» просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых в 2004 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов:

Рукописи статей представляются в 2 экземплярах на русском языке, напечатанные 12 шрифтом Times New Roman через 2 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 × 295 мм) с двусторонними полями по 2,5 см. Электронные версии должны быть представлены в формате Word (Microsoft office 2007 или более поздняя версия).

Исключите автоматическую расстановку переносов и форматирование текста по ширине страницы!

Заглавие статьи формулируется без аббревиатур. В выходных данных отмечаются название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения (отдела, кафедры, лаборатории), город и страна (если не вытекает из названия учреждения). На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Статья тщательно выверяется автором. Изложение материала должно быть ясным и последовательным без длинных исторических введений. В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Значения физических величин должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ.

Титульная страница статьи должна содержать:

1. *Название статьи* (приводится на русском и английском языках).
2. *Сведения об авторах*:
 - фамилия, имя, отчество каждого автора полностью (на русском и английском языке);
 - полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языке). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно.

Вторая страница:

1. *Резюме* на русском и английском языках (200–250 слов на русском языке, шрифт 10 Times New Roman).
2. *Ключевые слова* (от 3 до 10 слов);
Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой. Ключевые слова приводятся на русском и английском языках.
3. *Тематическая рубрика (код)* код УДК.

Рубрики

Передовые статьи. Требования к их содержанию и оформлению определяются исключительно редакционной коллегией журнала.

Обзоры отображают критическую позицию автора(ов) по соответствующей тематике с учетом данных литературы и опыта работы того или иного учреждения. Приветствуется дискуссионная направленность представляемого материала. Объем обзора обычно не должен превышать 12–15 страниц.

Оригинальные статьи. Объем оригинальных статей, как правило, не должен превышать 10–12 страниц.

Содержание оригинальной статьи:

1. *Введение*, в котором кратко освещается актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования.
2. *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. При упоминании аппаратуры и лекарств необходимо указывать страну-производителя. Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования.

Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и (или) одобрена этическим комитетом направляю-

щего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должны быть разрешено Минздравом РФ.

3. *Результаты или Результаты и обсуждение*. Результаты исследования представляются в логической последовательности, дополняются таблицами и рисунками. Подписи даются над таблицами и под рисунками.
4. *Обсуждение результатов*. Представляются новые аспекты проблемы, по возможности, в сопоставлении их с данными других исследователей (если нет рубрики *Результаты и обсуждение*).
5. *Выводы или заключение*. Раздел содержит основные результаты проведенного исследования и представляется максимально лаконично.
6. *Список литературы*. Ссылки на литературные источники для всех типов статей оформляются одинаково. Источники литературы располагаются в порядке упоминания в статье. 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.

После раздела «Список литературы» допускается объявление благодарности(ей) лицам и организациям, содействовавшим осуществлению данной работы.

Примеры библиографических ссылок на книги:

1. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 79 с.
2. Петрова М.А., Гулева Л.И., Лаврова О.В. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при сочетании с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. — СПб., Практика, 2006. — С. 156–162.
3. Левашев Ю.Н., Гришко А.Н., Шеремет А.В. Эпидемиология туберкулеза // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — С. 7–22.

Примеры библиографических ссылок на журнальные статьи и другие источники:

1. Озерова Л.В., Филлипов В.П., Гедымин Л.Е. Сравнительная ценность методов обследования больных с альвеолитами различного происхождения // Рус. мед. журн. — 2002. — № 2. — С. 16–19.
2. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — N 2. — P. 367–370.
3. Сердобинцев М.С., Реснянская Т.Б. Клинико-социальные особенности туберкулеза крупных суставов в современных условиях // Туберкулез сегодня: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. — М.: Бином, 2003. — С. 189.

4. *Tan Y.M., Chung A.Y., Chow P.K.* et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 241, N 3. — P. 485–490.
5. *Перецманас Е.О.* Диагностика и хирургическое лечение специфического и неспецифического спондилита: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. — М., 2006. — 46 с.

Примеры библиографических ссылок на материалы из интернета:

1. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ от 21.03.2003. № 109 / Минздрав РФ // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 26.07.2014).
2. *Avenel A., Gillespie W.J., Gillespie J.D.* et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated

with involutional and post-menopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Is. 2. URL: www.thecochranelibrary (дата обращения 5.07.2014).

Таблицы должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

Рисунки должны быть пронумерованы и представлены в формате pdf или tif. Диаграммы и графики должны быть представлены в формате, допускающем их редактирование.

При написании статей **в другие разделы** журнала («Лучшие практики», «Юбилеи» и др.) следует руководствоваться здравым смыслом и общими правилами, изложенными выше.